

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

BR

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年10月2日 (02.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/080585 A1

(51) 国際特許分類: C07D 277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04, 417/06, A61K 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439, 31/506, A61P 3/04, 3/10, 43/00

300-2611 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03656

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町 2丁目 2番 3号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年3月25日 (25.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) 優先権データ:  
特願2002-85720 2002年3月26日 (26.03.2002) JP

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

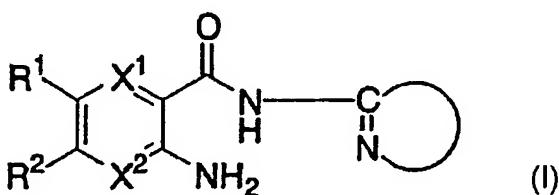
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都 中央区 日本橋本町 2丁目 2番 3号 Tokyo (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 飯野 智晴 (HINO, Tomoharu) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 長田 安史 (NAGATA, Yasufumi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県 つくば市 大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Junichi) [JP/JP]; 〒

(54) Title: NOVEL AMINOBENZAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規アミノベンズアミド誘導体



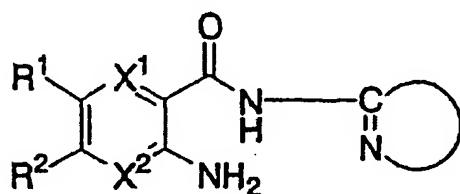
or bicyclic heteroaryl group adjacent to the carbon atom bonded to the amide group] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound has glucokinase activity and is useful for diabetes, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic arteriosclerosis, etc.

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I): (I) [wherein R<sub>1</sub> represents -S(O)<sub>p</sub>-A, -S(O)<sub>q</sub>-B, or -O-D (wherein p and q each independently is 0 to 2; A represents optionally substituted linear C<sub>1-10</sub> alkyl; B and D each independently represents an optionally substituted ring structure); R<sub>2</sub> represents hydrogen, etc.; X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> each independently represents nitrogen or CH, provided that not both of X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are nitrogen; and the structure has a nitrogen-containing, monocyclic

〔統葉有〕



(57) 要約:



式 (I) [式中、R<sub>1</sub>は、-S(=O)<sub>p</sub>・A、-S(=O)<sub>q</sub>・B又は-O<sub>D</sub>を示し (p及びqは独立して0～2、Aは置換されていてもよい直鎖C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基、B及びDは独立して、置換されていてもよい環構造、R<sub>2</sub>はH等、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>はそれぞれ独立してN又はCH (ただし、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>が同時にNとなることはない)を示し、アミド基に結合したCの隣にNを有する単環又は双環のヘテロアリール基を有する]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

本発明の化合物は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等に有用である。

## 明細書

### 新規アミノベンズアミド誘導体

#### 技術分野

本発明は、アミノベンズアミド誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関するものであり、さらに、新規なアミノベンズアミド誘導体又はその塩に関するものである。

#### 背景技術

グルコキナーゼ (GK) (ATP : D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2.7.1.1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼIV) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6磷酸の反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と脾臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と脾臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末端15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III) は、1 mM以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するKmは、8 mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10-15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

10年ほど前から、グルコキナーゼは脾臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡するが、一方グルコキナーゼを過剰発現させたマウスは血糖値が低

くなる。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人々は低血糖症状を示す。

これらの事からグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのⅠ型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、Ⅰ型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

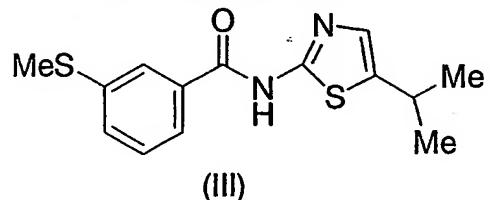
近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢 (ventromedial hypothalamus, VMH) に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコース投与すると摂食量低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化 (5-20 mM) に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。

VMHのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVMHのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果の

みならず、多くのⅠⅠ型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

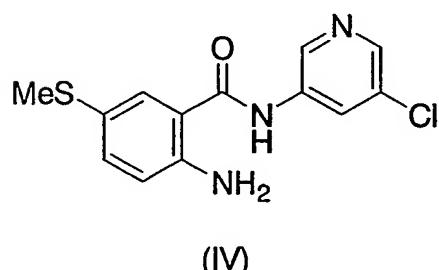
上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神經症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本願発明に構造的に近似する化合物としては、式(Ⅲ)



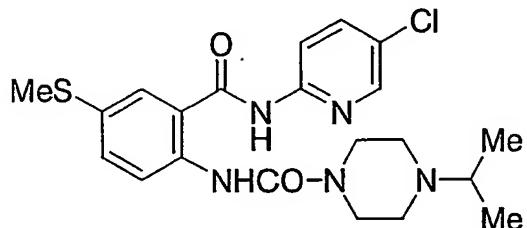
で表される化合物がWO 00/26202号公報に開示されている。しかし上記化合物は、ベンズアミド骨格にアミノ基を有しておらず、本願に係る化合物とは構造上明らかに異なる。さらに、上記式(Ⅲ)に記載の化合物の用途は、CDK阻害剤や抗ガン剤等に係るものであり、本願発明に係る用途である糖尿病について、上記WO 00/26202号公報に記載はなく、またそれを示唆する記載もない。

また、式(Ⅳ)



がWO 00/39118号公報に開示されている。上記化合物(Ⅳ)は、カルバモイル基のNH基の窒素原子に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有しておらず、本願化合物とは構造上異なる。また、上記化合物(Ⅴ)の用途は、Factor Xaに関するものであるが、本願に係る用途である糖尿病とは異なる。さらに、当該化合物(Ⅳ)が開示された上記文献WO 00/39118号公報には、

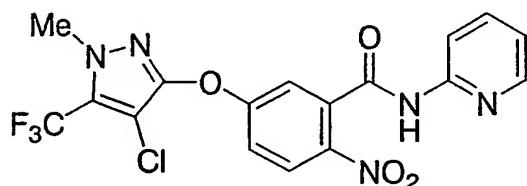
化合物（IV）が糖尿病の治療剤及び／又は予防剤としても有用であるとの記載はなく、これを示唆する記述もない。また、式（V）



(V)

で表される化合物等がWO 00/39118号公報に記載されている。しかしながら、上記化合物（V）は、アミド基のカルボニル基側にピペラジニル基を有しており、本願化合物とは明らかに構造上異なる。さらに、これらの化合物は、Factor Xa阻害剤に関するものであり、また用途の面においても本願化合物に係る用途である糖尿病とは明らかに異なり、該公報中にもこれらの化合物が糖尿病に有用であるとの示唆もない。

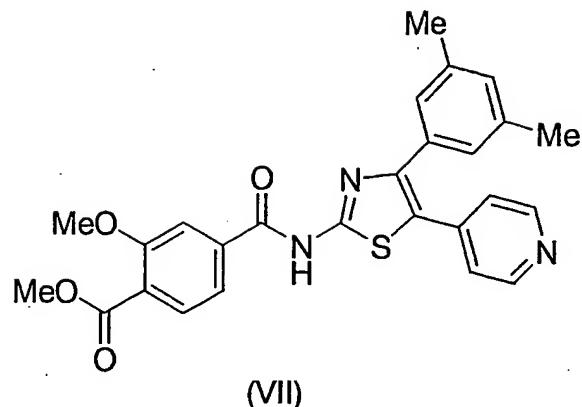
さらに、式（VI）



(VI)

で表される化合物が特開昭64-25764号公報に開示されている。しかしながら、該化合物は、ベンズアミド骨格上にニトロ基を有しており、アミノ基を有する本願化合物とは構造的に異なる。

また、下記式（VII）



が、糖尿病を治療する作用を有するものとして、WO 01/10865号公報に開示されているが、式 (VII) に示される化合物は、R<sup>1</sup>にメトキシ基を有していること、ベンズアミド骨格にアミノ基を有しないことから、本願化合物とは構造的に異なる。

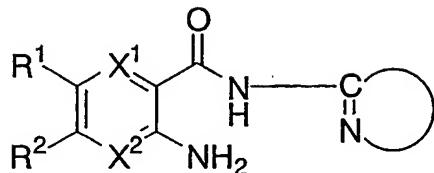
## 発明の開示

本発明の目的は、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼの活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させることにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。

上記記載のように本発明に係る化合物は、既存の糖尿病薬に優る薬効を有していること、既存の糖尿病薬には有していなかった新たな薬効の開発が可能であること等の利点がある。

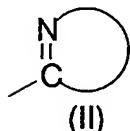
そこで本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用機序により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、銳意研究した結果、式 (I) で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)



(I)

[式中、 $R^1$ は、 $-S(O) p-A$ 、 $-S-(O) q-B$ 又は $-O-D$ を示し（ここで $p$ 及び $q$ は同一又は異なって、0乃至2の整数を示し、 $A$ は $R^{10}$ で置換されていてもよい直鎖の $C_1-C_{10}$ アルキル基を示し、 $B$ 及び $D$ は、それぞれ独立して、 $R^{10}$ で置換されていてもよい $R^{12}$ を示し、 $R^2$ は水素原子、ハロゲン原子又は $R^{10}$ で置換されていてもよい直鎖又は分岐の $C_1-C_6$ アルキル基を示し、 $X^1$ 及び $X^2$ はそれぞれ独立してN又はCHを示し（ただし、 $X^1$ 及び $X^2$ が同時にNとなることはない）、式（II）]



(II)

は、アミド基に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有する、単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は $R^{10}$ で置換されていてもよい）を示す（ここで $R^{10}$ は $R^{11}$ 又は $R^{12}$ で置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^{11}$ は水素原子、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、直鎖の $C_1-C_6$ アルキル基、環状の $C_3-C_9$ 炭化水素基、アラルキル基、 $N$ -アラルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、 $N$ -アラルキルカルバモイル基、アリール基、アリールチオ基、 $N$ -アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、 $N$ -アリールスルホニルアミノ基、アリールスルファモイル基、 $N$ -アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、 $C_2-C_6$ アルカノイル基、 $N-C_2-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $N-C_1-C_6$ アル

キルスルファモイル基、N、N-ジ-C1-C6アルキルスルファモイル基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、N-C1-C6アルキルスルホニルアミノ基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基又はC1-C6アルキルアミノ基を示し、R<sup>12</sup>はフェニル基、ナフチル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリ基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、キノリル基、ピリドチアゾリル基、ジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基又はベンゾフラニル基を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(2) 前記(1)において、AのR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、BのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、ピリドチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンゾトリアゾリル基を示し、かつBのR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、DのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はキノリル基を示し、かつDのR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>2</sup>のR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、式(I I)で表されるヘテロアリール基のR<sup>10</sup>がR<sup>112</sup>又はR<sup>112</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、かつ式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリル基、イミダゾリル基、イソチア

リル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基であり、R<sup>111</sup>が水素原子、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アロイル基、アロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシ基又はC1-C6アルコキシカルボニル基であり、R<sup>112</sup>が水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アロイル基、アロキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基又はC3-C6シクロアルキルオキシ基である化合物、

(3) 前記(1)において、AのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>2</sup>のR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>113</sup>が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C<sub>3-9</sub>炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ、式(I I)のヘテロアリール基のR<sup>10</sup>がR<sup>112</sup>又はR<sup>112</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリ

ル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基である化合物、

(4) 前記(1)において、AのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>2</sup>のR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>113</sup>が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ式(I I)のR<sup>10</sup>が、R<sup>114</sup>又はR<sup>114</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>114</sup>が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アリール基、アリールチオ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルコキシ基又はC1-C6アルコキカルボニル基である化合物、

(5) 前記(4)において、式(I)中のR<sup>1</sup>が-S(O)p-A又は-S-(O)q-Bである化合物、

(6) 前記(4)において、式(I)中のR<sup>1</sup>が-O-Dである化合物、

(7) 式(I)中のX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が共にCHで前記(3)記載の化合物、

(8) 式(I)中のX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>の一方が窒素原子である前記(3)記載の化合物、

(9) 式(I)中のX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が共にCHである前記(4)の化合物、

(10) 式(I)中のX<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>の一方が窒素原子である前記(4)記載の化合

物、

(11) 前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

(12) 前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病の治療剤及び／又は予防剤、

(13) 前記(1)乃至(10)のいずれかに記載の化合物を有効成分とする糖尿病又は肥満の治療剤及び／又は予防剤、

(14) 前記(1)乃至(10)のいずれに記載の化合物を有効成分とする肥満の治療剤及び／又は予防剤、に関する。

以下に、本明細書中において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ピフェニリル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至9の単環性飽和炭化水素基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記低級アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ

基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシリオキシ基、イソヘキシリオキシ基等が挙げられる。

「アラルキル基」とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

「アラルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アラルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアラルキルアミノ基」とは、同一又は異なるアミノ基の水素原子が前記アラルキル基でジ置換された基を意味し、例えばジベンジルアミノ基、N-ベンジル-2-フェニルエチルアミノ基等が挙げられる。

「アラルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の窒素原子に結合する水素原子が前記アラルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばベンジルカルバモイル基、フェニルエチルカルバモイル基等が好ましい。

「アルキルスルファモイル基」とは、前記アルキルスルファモイル基のNH<sub>2</sub>の水素原子が前記アルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル等が好ましい。

「ジアルキルスルファモイル基」とは、前記アルキルスルファモイル基のNH<sub>2</sub>の水素原子が同一又は異なる前記アルキル基でジ置換された基を意味し、例えばジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、メチルエチルスルファモイル基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を当該ヘテロアリール基内に、1乃至3有する4乃至7員の单環を意味するか、又は該单環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピ

リミジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、s e c-ブチルカルバモイル基、t e r t-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、s e c-ブチルアミノ基又はt e r t-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アラルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アラルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばベンジルアミノ基、フェニルエチルアミノ基又は2-フェニルエチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアラルキルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アラルキル基で置换された基を意味し、例えばジベンジルアミノ基、ジフェニルエチルアミノ基又はベンジルフェニルエチルアミノ基等が挙げられ、該アラルキル基は同一又は異なるっていてもよい。

「アラルキルオキシ基」とは、前記アラルキル基と酸素原子とが結合した基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基等が挙げられる。

「アラルキルカルボニル基」とは、前記アラルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばベンジルカルボニル基、フェニルエチルカルボニル基等が挙げられる。

「アラルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基の水素原子が前記アラルキル基でモノ置换された基を意味し、例えばベンジルカルバモイル基、フェニルエチルカルバモイル基、2-フェニルエチルカルバモイル基等が挙げられる。

「アリールチオ基」とは、チオール基の水素原子を前記アリール基で置换した基を意味し、例えばフェニルチオ基、ナフチルチオ基、ビフェニルチオ基等が挙げられる。

「アリールアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アリール基でモノ置换された基を意味し、例えばフェニルアミノ基、ナフチルアミノ基、ビフェニルアミノ基等が挙げられる。

「アリールオキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記アリール基で置换した基を意味し、例えばフェニルオキシ基、ナフチルオキシ基、ビフェニルオキシ基等が挙げられる。

「アリールスルホニル基」とは、前記アリール基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばフェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基等が挙げられる。

「アリールスルホニルオキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記アリールスルホニル基で置换した基を意味し、例えばフェニルスルホニルオキシ基、ビフェニルスルホニルオキシ基等が挙げられる。

「アリールスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アリールス

ルホニル基でモノ置換された基を意味し、例えばフェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基又はビフェニルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「アリールスルファモイル基」とは、スルファモイル基の水素原子がアリール基でモノ置換された基を意味し、例えばフェニルスルファモイル基、ナフチルスルファモイル基、ビフェニルスルファモイル基等が挙げられる。

「アリールカルバモイル基」とは、カルバモイル基の水素原子がアリール基でモノ置換された基を意味し、例えばフェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基、ビフェニルカルバモイル基等が挙げられる。

「アロイル基」とは、前記アリール基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばフェニルカルボニル基、ナフチルカルボニル基等が挙げられる。

「アロキシ基」とは、前記アロイル基と酸素原子とが結合した基を意味し、例えばフェニルカルボニルオキシ基、ナフチルカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイルアミノ基」とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「アルキルチオ基」とは、前記アルキル基と硫黄原子とが結合した基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

「アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の水素原子が前記アルキル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

「ジアルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基の水素原子が前記アルキル基でジ置換された基を意味し、例えばジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、メチルエチルスルファモイル基等が挙げられ、該アルキル基は、同一又は異なっていてもよい。

「アルキルスルフィニル基」とは、前記アルキル基とスルフィニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基等が挙げられる。

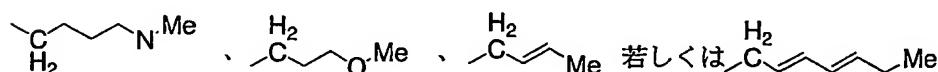
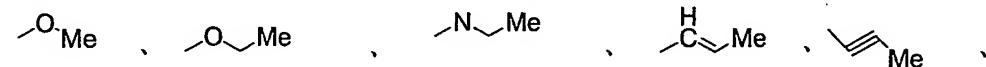
「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

「アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子が前記アルキルスルホニル基でモノ置換された基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基又はイソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「アルコキカルボニル基」とは、カルボキシル基の水素原子を前記アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキカルボニル基、エトキカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

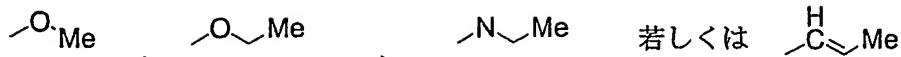
「炭化水素基」とは、炭素数1乃至6の直鎖のアルキル基を示すか、又は該直鎖のアルキル基を構成する炭素原子のうち、1又は2の、好ましくは1の炭素原子が窒素原子、硫黄原子又は酸素原子で置き換わっていてもよい、又は/及び該炭素数1乃至6の直鎖のアルキル基中の炭素原子同士が二重結合又は三重結合で結合されていてもよい。該二重結合又は三重結合の数は、1又は2であることが好ましく、1であることがより好ましい。

該炭化水素基としては、具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基若しくはブチル基又は下記式(VIII)



(VIII)

で表される基であることが好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基若しくはイソプロピル基又は下記式(X)



## (IX)

等で表される基であることがより好ましい。

「環状のC 3-C 9の炭化水素基」とは、前記炭化水素基のうち、炭素数3乃至9の飽和又は不飽和の炭化水素基が環構造を形成した基を意味する。

環状のC 3-C 9の炭化水素基としては、環状の炭素数3乃至9の飽和炭化水素基が好ましい。

環状のC 3-C 9の炭化水素基としては、より具体的には、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等であることが好ましく、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基又はシクロペンチル基等であることがより好ましい。

本発明に係るアミノベンズアミド誘導体について、更に具体的に開示するため、前記式(I)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

R<sup>1</sup>は、-S (O) p-A、-S (O) q-Bまたは-O-Dを示す。

p及びqは、それぞれ独立して0乃至2の整数を示す。

p及びqは、それぞれ独立して0又は2であることが好ましく、0であることがより好ましい。

Aは、R<sup>10</sup>で置換されていてもよい直鎖のC 1-C 10アルキル基を示す。

Aの「直鎖のC 1-C 10アルキル基」としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる、これらのうちメチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基が好ましく、メチル基、エチル基又はプロピル基がより好ましい。

またAの直鎖のC 1-C 10アルキル基は、R<sup>10</sup>の炭化水素基と結合して、好ましくは3乃至7の環構造を形成していてもよい。該Aの環構造としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル、シクロヘプチル基等が好ましい。

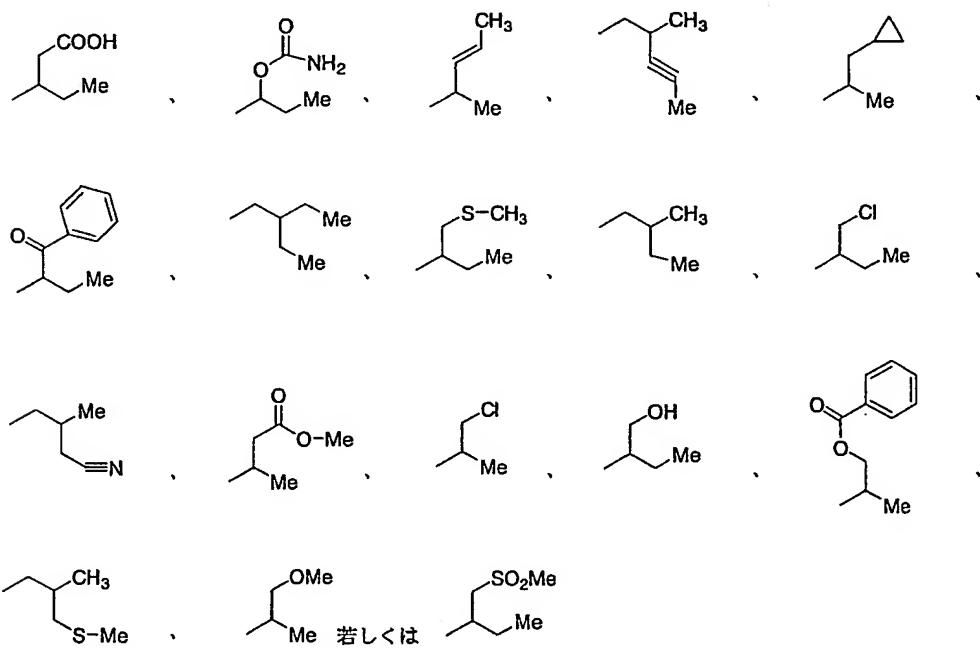
Aとしては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、シクロプロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シ

クロヘプチル基等が挙げられ、これらのうちメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等がより好ましい。

$R^{10}$ は、 $R^{11}$ を示すか、或いは $R^{11}$ で置換されていてもよい直鎖の炭化水素基を示す。 $R^{11}$ は、水素原子、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、環状のC 3-C 9炭化水素基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、アリールチオ基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、アリールスルファモイル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、C 2-C 6アルカノイル基、N-C 2-C 6アルカノイルアミノ基、C 1-C 6アルキルチオ基、N-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、C 1-C 6アルキルスルホニル基、C 1-C 6アルキルスルホニルアミノ基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6アルコキシカルボニル基又はC 1-C 6アルキルアミノ基を示す。

Aの $R^{10}$ としては、 $R^{111}$ 又は $R^{111}$ で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、 $R^{113}$ 又は $R^{113}$ で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。ここで、 $R^{111}$ は、水素原子、直鎖のC 1-C 6アルキル基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和C 3-C 9炭化水素基、アラルキル基、アリール基、アロイル基、アロキシ基、C 1-C 6アルキルチオ基、C 1-C 6アルコキシ基又はC 1-C 6アルコキシカルボニル基であり、 $R^{113}$ は水素原子、直鎖のC 1-C 6アルキル基、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、環状の飽和C 3-C 9炭化水素基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6アルコキシカルボニル基を示す。

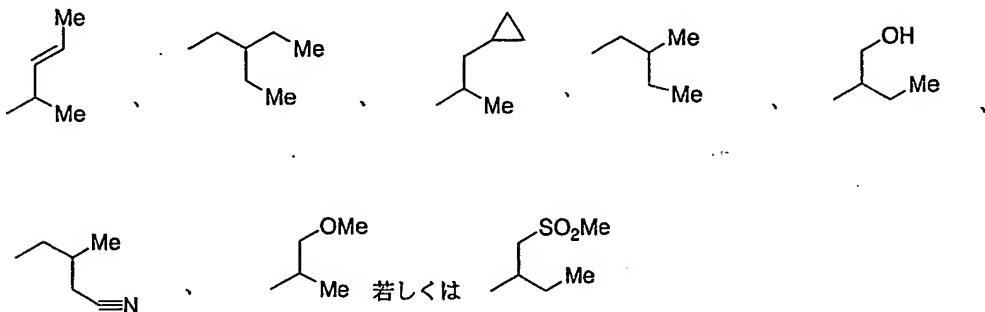
従って、Aとしては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル基、シアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基、ヒドロキシエチル基、カルボキシルメチル基、カルボキシルエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、3-プロモプロピル基、2-クロロエチル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロプロピルエチル基、フェネチル基、ベンジル基、トリフルオロメチル基、フェナシル基、エチルチオメチル基、ナフトイルメチル基、メチルチオエチル基、プロピルチオメチル基、イソプロピルチオエチル基、2-メトキシエチル基、2-メトキシ-1-メチルエチル基、イソプロピルオキシエチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基若しくは2-メチルスルホニルエチル基又は式(X)



(式X)

等で表される基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シアノメチル基、2-ヒドロキシエチル基、

シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、トリフルオロメチル基若しくは2-メトキシエチル基又は式(X I)



式(X I)

等で表される基がより好ましい。

BはR<sup>10</sup>で置換されていてもよいR<sup>12</sup>を表す。

BのR<sup>12</sup>としては、フェニル基、ナフチル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、キノリル基、ピリドチアゾリル基、ジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基又はメチレンジオキシフェニル基が挙げられる。

BのR<sup>12</sup>としては、R<sup>10</sup>で置換されていてもよい、フェニル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、ベンゾイ

ミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基又はピリドチアゾリル基が好ましく、R<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基がより好ましい。

また、BのR<sup>10</sup>としてはR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。

ここで、R<sup>111</sup>及びR<sup>113</sup>は前記のAのR<sup>111</sup>又はR<sup>113</sup>と同意義である。

Bとしては、例えばフェニル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、2-チアジアゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-イミダゾリル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、4-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フリル基、3-フリル基、トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、5-(1-メチル)テトラゾリル基、2, 3-エチレンジオキシフェニル基、3, 4-エチレンジオキシフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、5-ベンズトリアゾリル基、5-ベンゾチアゾリル基、6-ベンゾチアゾリル基、[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、4-カルバモイルオキシメチルフェニル基、3-カルバモイルオキシメチルフェニル基、4-メトキシカルボニルメチルフェニル基、4-シアノフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、2-(4

カルバモイル) チアゾリル基、2-(4-カルバモイルオキシ) チアゾリル基、2-(5-シアノ) チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル) チアゾリル基、2-(4-カルボキシ) チアゾリル基、2-(4-カルボキシ) チアゾリル基、2-(5-プロモ) チアゾリル基、2-(4-エチルチオ) チアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル) チアゾリル基、2-(4-メトキシメチル) チアゾリル基、2-(4-メチルスルホニル) チアゾリル基、2-(5-カルバモイル) チアジアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシ) チアジアゾリル基、2-(5-シアノ) チアジアゾリル基、2-(5-ヒドロキシ) チアジアゾリル基、2-(5-カルボキシ) チアジアゾリル基、2-(5-プロモ) チアジアゾリル基、2-(5-メチルチオ) チアジアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル) チアジアゾリル基、2-(5-メトキシメチル) チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルホニル) チアジアゾリル基、5-(3-カルボキシ) チアジアゾリル基、5-(3-ヒドロキシメチル) チアジアゾリル基、5-(3-カルバモイル) チアジアゾリル基、5-(3-トリフルオロメチル) チアジアゾリル基、5-(3-メチルチオ) チアジアゾリル基、5-(3-メトキシカルボニル) チアジアゾリル基、5-(3-メチルスルホニル) チアジアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシ) トリアゾリル基、2-(5-シアノ) トリアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル) トリアゾリル基、2-(5-カルボキシ) トリアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル) トリアゾリル基、2-(5-メチルチオ) トリアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル) トリアゾリル基、2-(5-メチルスルホニル) トリアゾリル基、2-(3-カルバモイル) ピリジル基、2-(3-カルバモイルオキシ) ピリジル基、2-(4-シアノ) ピリジル基、2-(5-ヒドロキシ) ピリジル基、2-(4-カルボキシ) ピリジル基、2-(5-トリフルオロメチル) ピリジル基、2-(4-メチルチオ) ピリジル基、2-(5-メトキシ) ピリジル基、2-(5-メトキシカルボニル) ピリジル基、2-(4-メチルスルホニル) ピリジル基、2-(6-カルバモイル) ピリミジニル基、2-(5-カルバモイルオキシ) ピ

リミジニル基、2-(5-シアノ)ピリミジニル基、2-(5-ヒドロキシ)ピリミジニル基、2-(5-カルボキシ)ピリミジニル基、2-(5-トリフルオロメチル)ピリミジニル基、2-(5-エチルチオメチル)ピリミジニル基、2-(5-メトキシ)ピリミジニル基、2-(5-エトキシカルボニル)ピリミジニル基、2-(5-メチルスルホニル)ピリミジニル基、2-(4-カルボキシルメチル)チアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシメチル)チアゾリル基、2-(5-クロロメチル)チアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)チアゾリル基、3-(5-カルボキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-カルバモイルオキシメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-メトキシカルボニルメチル-1,2,4-トリアゾール-2-イル基、5-シアノメチル-1,2,4-トリアゾール-2-イル基、5-メチルスルホニルメチル-1,2,4-トリアゾール-2-イル基、5-メチルスルファンメチル-1,2,4-トリアゾール-2-イル基、2-(5-カルボキシメチル)チアジアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシメチル)チアジアゾリル基、2-(5-シアノメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルホニルメチル)チアジアゾリル基又は2-(5-メチルスルファンメチル)チアジアゾリル基等で表される基が好ましく、フェニル基、2-チアゾリル基、2-チアジアゾリル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-トリアゾリル基、5-テトラゾリル基、2,3-メチレンジオキシフェニル基、4-メチレンジオキシフェニル基、[1,3]チアゾロ[5,4-b]ピリジル基、4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル基、1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル基、4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル基、4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3イル基、5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-3-イル基、4-シアノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルメチルフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、2-(5-ヒド

ロキシメチル) -チアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)チアゾリル基、2-(4-メトキシメチル)チアゾリル基、2-(5-シアノ)チアジアゾリル基、2-(5-クロロメチル)チアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル)チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシ)チアジアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メトキシメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)チアジアゾリル基、5-(3-ヒドロキシメチル)チアジアゾリル基、5-(3-トリフルオロメチル)チアジアゾリル基、5-(3-メトキシメチル)チアジアゾリル基、5-(3-メトキシカルボニル)チアジアゾリル基、2-(5-シアノメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルホニルメチル)チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルファンメチル)チアジアゾリル基、2-(5-シアノ)トリアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル)トリアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)トリアゾリル基、2-(5-メトキシメチル)トリアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル)トリアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)トリアゾリル基、2-(5-シアノメチル)トリアゾリル基、2-(5-メチルスルホニルメチル)トリアゾリル基、2-(4-シアノ)ピリジル基、2-(5-ヒドロキシ)ピリジル基、2-(5-メトキシカルボニル)ピリジル基、2-(5-シアノ)ピリミジニル基、2-(5-ヒドロキシ)ピリミジニル基、2-(5-トリフルオロメチル)ピリミジニル基、2-(5-メトキシ)ピリミジニル基等で表される基がより好ましい。

Dは、R<sup>10</sup>で置換されていてもよいR<sup>12</sup>を示す。R<sup>10</sup>及びR<sup>12</sup>は、前記定義と同意義である。

DのR<sup>12</sup>としては、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基が好ましく、R<sup>10</sup>で置換されていてもよフェニル基、ピリジル基、メチレンジオキシフェニル基又はエチレンジオキシフェニル基がより好ましい。

また、DのR<sup>10</sup>としては、R<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基がより好まし

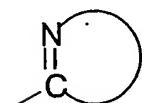
い。ここで、 $R^{111}$ 又は $R^{113}$ は前記と同意義である。

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子又は $R^{10}$ で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。 $R^2$ の $R^{10}$ としては、 $R^{111}$ 又は $R^{113}$ で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、 $R^{113}$ 又は $R^{113}$ で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。 $R^{111}$ 及び $R^{113}$ は前記と同意義である。

従って、Dとしては、より具体的には、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3, 4-エチレンジオキシフェニル基、2, 3-エチレンジオキシフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-トリル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルオキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-シアノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3-プロモフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル基、2-メトキシ-4-フルオロフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-メチルスルホニルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルスルホニルフェニル基、3-メチルスルホニルフェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、2-(4-カルバモイル)ピリジル基、3-(5-トリフルオロメチル)ピリジル基、3-(6-メトキシカルボニル)ピリジル基、3-カルボキシフェニル基、3-カルバモイルオキシメチルフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-シアノメチルフェニル基、4-メチルチオメチルフェニル基、3-メチルスルホニルメチルフェニル基、3-メトキシカルボニルメチルフェニル基、2-(5-カルボキシ)ピリジル基、3-(5-シアノメチル)ピリジル基、2-(5-メチルチオ)ピリジル基、2-(4-メトキシメチル)ピリジル基又は3-(5-メチルスルホニル)ピリジル基等で挙げられる基が好ましく、例えばフェニル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-トリル基、2-シアノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、4

－メチルチオフェニル基、2－フルオロー－4－メチルスルホニルフェニル基、2－メトキシ－4－フルオロフェニル基、2－メトキシフェニル基、3－メトキシフェニル基、2－メチルスルホニルフェニル基、4－フルオロー－2－メチルスルホニルフェニル基、3－メチルスルホニルフェニル基、4－メチルスルホニルフェニル基、3－(5－トリフルオロメチル)ピリジル基、3－(6－メトキシカルボニル)ピリジル基、3－ヒドロキシメチルフェニル基、4－メチルチオメチルフェニル基、3－メチルスルホニルフェニル基、2－(4－メトキシメチル)ピリジル基又は3－(5－メチルスルホニル)ピリジル基等で挙げられる基がより好ましい。

式 (II)



(II)

は、アミド基に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有するR<sup>10</sup>で置換されていてもよい、単環の、又は双環のヘテロアリール基を意味する。

上記式 (II) の単環の又は双環のヘテロアリール基としては、例えば2－チアゾリル基、4－チアゾリル基、2－イミダゾリル基、3－イソチアゾリル基、1, 2, 4－チアジアゾール－3－イル基、1, 2, 4－チアジアゾール－5－イル基、1, 3, 4－チアジアゾール－2－イル基、2－トリアゾリル基、2－オキサゾリル基、3－イソキサゾリル基、ピラジニル基、2－ピリジル基、2－ピリミジニル基、3－ピリドー[3, 2-d] [1, 3]チアゾール－2－イル基又は2－ベンゾチアゾリル基等が好ましい。

上記式 (II) のR<sup>10</sup>としては、R<sup>112</sup>又はR<sup>112</sup>で置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、R<sup>114</sup>又はR<sup>114</sup>で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。ここで、R<sup>112</sup>は例えば水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アロイル基、アロキシ基、直鎖のC1－C6アルキル基、C1－C6アルキルチオ基、C1－

C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基又はC<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基等が挙げられ、R<sup>114</sup>としては、例えば水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アリール基、アリールチオ基、直鎖のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシ基又はC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

従って、式(I I)としては、より具体的には、例えば2-チアゾリル基、2-イミダゾリル基、3-イソチアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基、2-オキサゾリル基、イソキサゾール-3-イル基、2-ピリジル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-(4-カルバモイル)チアゾリル基、2-(4-カルバモイルオキシ)チアゾリル基、2-(5-シアノ)チアゾリル基、2-(4-ヒドロキシメチル)チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル)チアゾリル基、2-(4-カルボキシ)チアゾリル基、2-(5-プロモ)チアゾリル基、2-(5-クロロ)チアゾリル基、2-(5-クロロ-4-メチル)チアゾリル基、4-(1-メトキシエチル)-チアゾール-2-イル基、2-(4-メトキシメチル)チアゾリル基、2-(4-トリフルオロメチル)チアゾリル基、2-(4-イソプロピル)チアゾリル基、2-(4-メチル)チアゾリル基、4-(1-ヒドロキシエチル)-チアゾール-2-イル基、2-(4-エチルチオ)チアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)チアゾリル基、2-(4-メトキシメチル)チアゾリル基、2-(4-メトキシカルボニル)チアゾリル基、2-(4-メチルスルホニル)チアゾリル基、4-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イルスルファンイルメチル)-チアゾール-2-イル基、4-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イルスルファンイルメチル)-チアゾール-2-イル基、2-(5-カルバモイル)-チアジアゾリル基、2-(5-カルバモイルオキシ)チアジアゾリル基、2-(5-シアノ)チアジアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル)チアジアゾリル基、2-(5-カルボキシ)チアジアゾリル基、2-(5-プロモ)チアジアゾリル基、2-(5-メチルチオ)チアジアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)



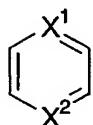
ジアゾール-2-イル基、5-シアノメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、5-メトキシカルボニルメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5-メトキシメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基等で表される基が好ましく、2-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基、2-ピリジル基、2-(4-カルバモイルオキシ)チアゾリル基、2-(5-シアノ)チアゾリル基、2-(5-ヒドロキシメチル)チアゾリル基、2-(4-カルボキシ)チアゾリル基、2-(5-ブロモ)チアゾリル基、2-(5-トリフルオロメチル)チアゾリル基、2-(4-メトキシカルボニル)チアゾリル基、2-(4-メチルスルホニル)チアゾリル基、2-(5-シアノ)チアジアゾリル基、2-(5-メチルチオ)チアジアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニル)チアジアゾリル基、2-(5-メチルスルホニル)チアジアゾリル基、5-(3-ヒドロキシメチル)チアジアゾリル基、5-(3-メトキシカルボニル)チアジアゾリル基、2-(4-カルバモイルオキシ)ピリジル基、2-(5-シアノ)ピリジル基、2-(5-ヒドロキシメチル)ピリジル基、2-(5-ブロモ)ピリジル基、2-(5-トリフルオロメチル)ピリジル基、2-(4-メトキシ)ピリジル基、2-(4-メトキシメチル)ピリジル基、2-(4-メトキシカルボニル)ピリジル基、3-ピリド-[3, 2-d] [1, 3]チアゾール-2-イル基、4-(6-シアノ)ピリミジニル基、4-(6-ヒドロキシメチル)ピリミジニル基、4-(5-メトキシメチル)ピリミジニル基、2-(5-クロロメチル)チアゾリル基、2-(5-メトキシカルボニルメチル)チアゾリル基、5-メチルスルホニルメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、5-メトキシカルボニルメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5-メトキシカルボニルメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基等で表される基がより好ましい。

R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子又はR<sup>10</sup>で置換されていてもよいC1-C6アルキル基を示す。R<sup>2</sup>のR<sup>10</sup>としては、R<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい

炭化水素基が好ましく、 $R^{113}$ 又は $R^{113}$ で置換されていてもよい炭化水素基がより好ましい。 $R^{111}$ 及び $R^{113}$ は前記と同意義である。

$R^2$ としては、より具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、フッ素原子、水素原子がより好ましい。

式(I)中の次式(XII)



(XII)

[式中各記号は、前記定義に同じ]

で表される基の $X^1$ 及び $X^2$ が共にCHである場合、 $X^1$ が窒素原子であり、かつ $X^2$ がCHである場合が好ましく、 $X^1$ 及び $X^2$ がともにCHである場合がより好ましい。

$R^1$ は、 $-S-(O)p-A$ 、 $-S(O)q-B$ 又は $-O-D$ を示す。

これらのうち、 $-S(O)p-B$ 又は $-O-D$ であることが好ましい。

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $R^{10}$ で置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基を示す。これらのうち、水素原子又はハロゲン原子であることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

$R^2$ の $C_{1-10}$ アルキル基としては、C1-C6アルキル基が好ましい。

$R^2$ のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子であることが好ましく、フッ素原子又は塩素原子であることがより好ましい。

本発明に係る式(I)で表されるベンズアミド誘導体としては、例えば2-アミノ-4-フルオロー-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル-N-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロー-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チ

アゾールー2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-メチルスルファニル-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニルメチル)-チアゾール-2-イル] ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(2, 5-ジメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル) ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル) ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-チアゾロ[5,

4-b] ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミド、2-アミノ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-4-フルオロ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(チアゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-フェノキシ-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イル-スルファニルメチル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミド、2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルホニル-フェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、2-アミノ-5-(2-メチルスルホニル-フェノキシ)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル)ベンズアミド又は2-アミノ-3-フェノキシ-5-(2-メチルスルホニル-フェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミド等の化合物が挙げられる。

本発明に係るベンズアミド誘導体は、薬学的に許容される塩として、存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、ク

エン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の溶媒和物、好ましくは水和物として存在してもよい。

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物はグルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、さらには糖尿病の合併症の予防薬として有用である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

本発明に係る化合物は、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）とインスリン非依存性糖尿病（NIDDM、non-insulin dependent diabetes mellitus）のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

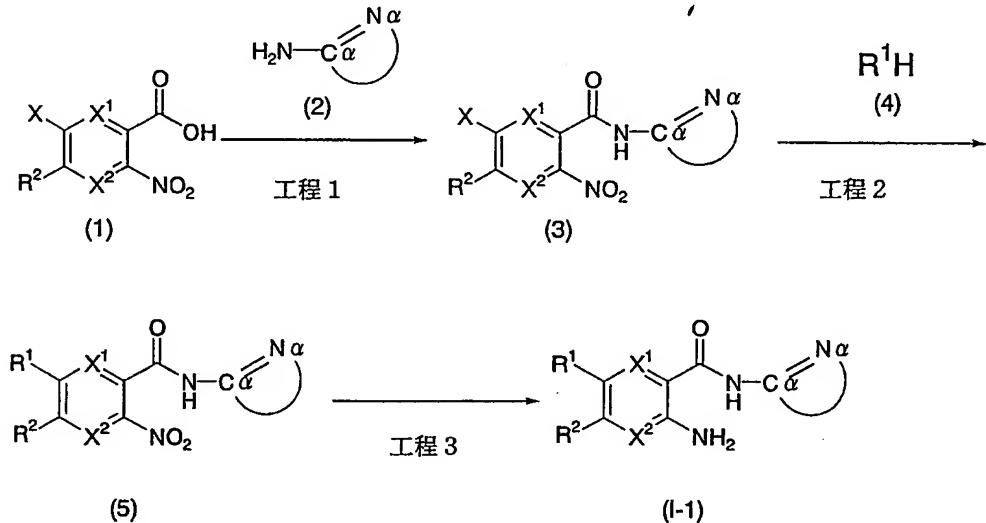
また、インスリン依存性糖尿病（IDDM、insulin dependent diabetes mellitus）は、遺伝的なインスリン分泌低下と骨格筋でのインスリン抵抗性の素因に、肥満によるインスリン抵抗性が加わることにより発症に至り、おもに成人発症であると考えられている。なお、当該インスリン依存性糖尿病は、その素因により、I型とII型という分類が提唱されている。

本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することがで不可能であったII型糖尿病についても、有用であると考えられる。

また、II型糖尿病においては、摂食後高血糖の程度が健常人に比べて長時間持続することが顕著であるが、本発明に係る化合物は、このII型糖尿病に対しても有用である。

以下に本発明化合物の製造方法について説明する。

本発明の化合物(I)は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。なお、本発明の一般式(I)の化合物は、通常の液相における合成のみならず、近年発達の目覚しい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた合成によっても製造することができる。好ましくは例えば以下の方法により製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程1) 本工程は、カルボン酸化合物(1)又はその反応性誘導体と前記式(I-I)で表されるR<sup>1</sup>で置換されていてもよい単環の、又は双環のヘテロアリール基を有するアミノ化合物又はその塩とを反応させて、化合物(3)を製造する方法である。本反応は文献記載の方法(例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス

(Comprehensive Organic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-ブロモピリジニウムアイオダイド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルfosフオリルクロリド、ジフェニルfosフオリルアジド、N, N'-ジスクシニミジルカルボネート、N, N'-ジスクシニミジルオキザレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はベンゾトリアゾー-1-リル-オキシートリス(ジメチルアミノ)fosフオニウムヘキサフルオロfosフェイト等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド又はベンゾトリアゾー-1-リル-オキシートリス(ジメチルアミノ)fosフオニウムヘキサフルオロfosフェイト等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。

用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン; 例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン等が好ましく、特に例えばトリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。

用いられる縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド又は3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-

1, 2, 3-ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でも例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。

用いられるアミノ化合物（2）の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物（1）又はその反応性誘導体1当量に対して、0.02乃至50当量、好ましくは0.2乃至2当量である。ここにおいて、反応性誘導体としては、通常有機化学の分野において用いられる、例えば活性エステル誘導体、活性アミド誘導体等が挙げられる。

用いられるアミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物（1）又はその反応性誘導体1当量に対して、1乃至50当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる縮合補助剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物（1）又はその反応性誘導体1当量に対して、1乃至50当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常1乃至50当量、好ましくは3乃至5当量である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、例えば不活性有機溶媒であり、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、好適な反応温度確保の点から、特に例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル又はN, N-ジメチルホルムアミド等が好適である。

反応温度は、-100℃乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0乃至30℃である。

反応時間は、0.5乃至96時間、好ましくは3乃至24時間である。

本工程1で用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、一種又はそれ以上組み合わせて使用することができる。

化合物（3）が保護基を有している場合には、適宜当該保護基を除去することが可能である。当該補助基の除去は、文献記載の方法（プロテクティブ グルー

「*Protective Groups in Organic Synthesis*」(T. W. Green著、第2版、John Wiley&Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程2) 本工程は、上記工程1で得られたアミド化合物(3)と化合物(4)とを反応させることにより化合物(5)を製造する方法である。

本反応においては、反応系中に必要に応じて塩基を加えてもよい。用いられる化合物(4)としては、好ましくはフェノール誘導体又はチオール誘導体が好ましい。該フェノール誘導体又はチオール誘導体としては、例えばフェノール、チオフェノール、チオイミダゾール、チオトリアゾール等が挙げられる。用いられる化合物(4)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常アミノ誘導体(3)1当量に対して、2乃至50当量、好ましくは2乃至5当量である。用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物又はアルカリ金属炭酸塩が好ましく、特に例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソブ

ロピルエチルアミン、水素化ナトリウム又は炭酸カリウムが好適である。

用いられる当該塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、アミド化合物（3）1当量に対して通常0乃至50当量、好ましくは2乃至10当量である。該塩基は、必要に応じて一種又は2種以上用いることができる。

用いられる不活性有機溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、水、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（5）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

（工程3）本工程は化合物（5）を還元して、本発明に係る化合物（I-1）を製造する方法である。本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば（1）水素、蟻酸、蟻酸アンモニウム、ヒドラジン水和物とパラジウム、白金、ニッケル触媒を用いる接触還元法、（2）塩酸、塩化アンモニウムと鉄を用いる還元法、（3）メタノールと塩化スズを用いる還元法等が挙げられる。

上記還元反応において用いられる還元剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物（5）1当量に対して通常1乃至50当量、好ましくは2乃至20当量である。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のない限り、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えばアセトニトリル等のニトリル類、例えばメタノール、エタノール、プロパンノール等のア

ルコール類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。

反応温度及び反応時間は特に限定されないが、-10乃至100℃程度、好ましくは0乃至50℃程度の反応温度で1乃至20時間程度、好ましくは1乃至5時間程度反応を行う。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

上記各工程の化合物は、各置換基上に保護基を有していてもよい。当該保護基は、各工程において適宜、公知の方法これに準じた方法、又はこれらと常法とを組み合わせた方法により除去することができる。除去の態様は、化合物、反応の種類その他の反応条件により、適宜の除去反応が可能であるが、個別に各保護基を除去する場合、各保護基を同時に除去する場合等が考えられ、当業者が適宜選択可能である。当該保護基としては、例えばヒドロキシ基の保護基、アミノ基の保護基、カルボキシル基の保護基、アルデヒドの保護基、ケト基の保護基等が挙げられる。また、当該保護基の除去順序は、特に限定されるものではない。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の低級アルキルシリル基、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基、例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、これらのうち、特にtert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアラルキル基、例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基、例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ、これらのうち、特にニトロベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

カルボキシリ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t* *e* *r* *t*—ブチル基等の低級アルキル基、例えばベンジル基、p—メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、これらのうち、特にメチル基、エチル基、*t* *e* *r* *t*—ブチル基、ベンジル基等が好ましい。

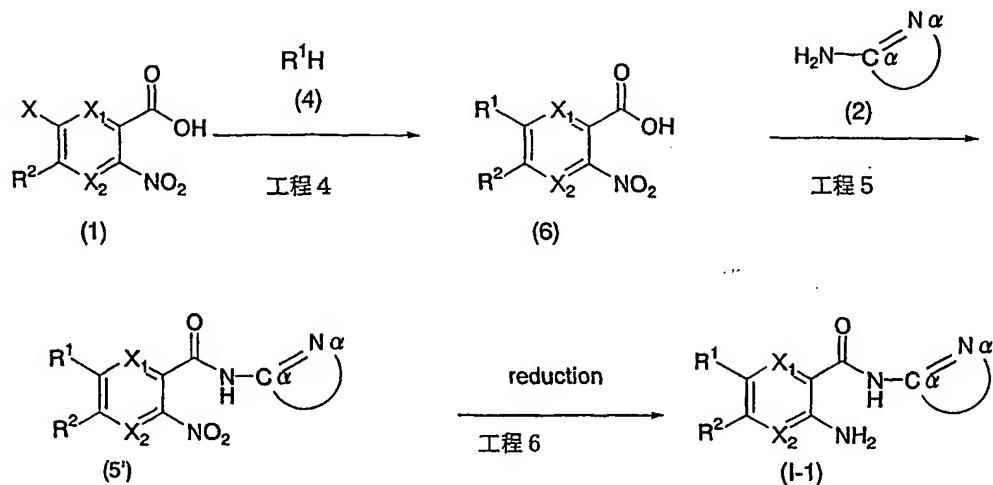
ケト基の保護基としては、例えばジメチルケタール基、1, 3—ジオキシラン基、1, 3—ジオキソラン基、1, 3—ジチアン基、1, 3—ジチオラン基等が挙げられ、これらのうち、ジメチルケタール基、1, 3—ジオキソラン基等がより好ましい。

アルデヒド基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタール基、1, 3—ジオキシラン基、1, 3—ジオキソラン基、1, 3—ジチアン基、1, 3—ジチオラン基等が挙げられ、これらのうちジメチルアセタール基、1, 3—ジオキソラン基等がより好ましい。

本発明に係る化合物を製造するに当たっては、反応を効率よく進行させるために、官能基に保護基を導入する場合もある。これらの保護基の導入は、当業者に適宜選択可能であり、当該保護基の除去は、前記記載のプロテクティブグループス イン オーガニックシンセシス等の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。なお、保護基の除去の順序についても、当業者が適宜選択可能である。

このようにして得られる化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

また、本発明に係る化合物である(I-1)は、下記の工程によっても製造することができる。



[式中各記号は前記定義に同じ]

上記工程 4、工程 5 及び工程 6 については、試薬の量、反応溶媒、反応温度等その他の反応条件は、前記工程 2、工程 1 及び工程 3 と同様にして行うことができる。

$R^2$  に保護基が必要な場合には、前記記載のプロテクティブグループス イン オーガニックシンセシス等の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、当業者が保護基を適宜選択することによって行うことができる。

このようにして得られる化合物 (6)、(5') は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出等により単離精製するか、又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

本発明に係る化合物 (I-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、再沈殿、溶媒抽出等により単離精製することができる。

上記工程 1 乃至 6 において、保護基の除去は、当該保護基の種類及び化合物の安定性により異なるが、前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著 第2版、John Wiley & Sons 社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより行うことができる。例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、ラネニッケル等を用いる接触還元等により行うことができる。

本発明によって提供されるベンズアミド化合物は、薬学的に許容される塩として存在することができる。当該塩は、式（I）並びに「発明の実施の形態」述べる。

式（I-1）で表される化合物を用いて、常法に従って製造することができる。具体的には、上記（I）並びに（I-1）の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

次に一般式（I）で表される本発明に係る化合物が示すグルコキナーゼ活性化作用、それに伴う血糖降下作用及びその試験方法を示す。

一般式（I）で表される本発明の化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法（例えば、ディアベテス（Diabetes）、

第45巻、第1671頁-1677頁、1996年等)又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーター酵素であるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

このアッセイで使用する recombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTI FLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。

アッセイは平底96-well plateを用いて30°Cで行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM ATP, 0.5mM TNAD, 1mM dithiothreitol) を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK, 20U/ml G6PDH) 20μlを分注した後、基質である25mM グルコースを10μl加え、反応を開始させる(最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1% DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

化合物のGK活性を表す数字として、AC200を用いた。AC200の定義は、DMSOコントロールでのOD値を100%とし、その2倍(200%)にまでOD値を増加させるのに必要な化合物濃度を示す。

GK活性化能の指標としてAC200値を用い、GK活性化能を測定したところ、下記製造例に示した化合物群は10μM以下で200%の活性を示した。

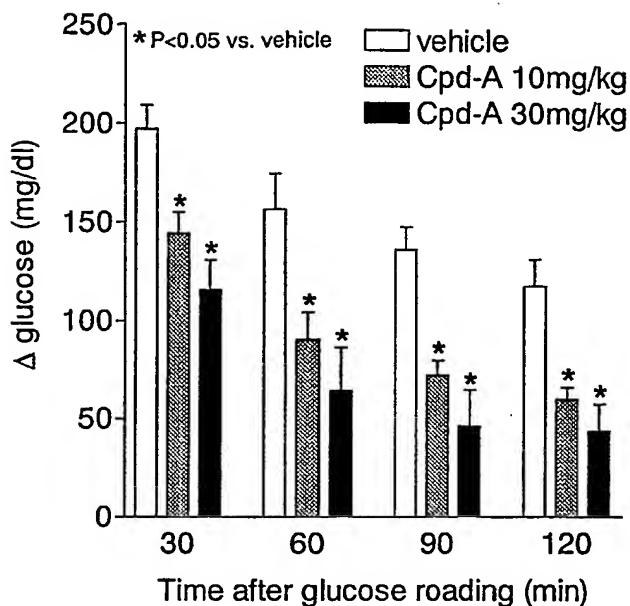
次に一般式(I)で表される上記GK活性化作用を有する本発明の化合物が優れた血糖降下作用を示すことは、例えば以下の試験方法によって実証される。

本発明に含まれる化合物が具体的な血糖降下作用を示すために本発明に包含される製造例33の化合物を選び、血糖降下作用を調べた。マウスを用いて、糖付加後、該化合物を投与した時の血糖値への影響を調べた。以下にその試験方法及び試験結果を示す。

(試験方法)

自由摂食、摂水条件下で飼育した雄性ICRマウス（第8～11週令、n=5）を試験前夜から絶食し、尾の先端をわずかにハサミで切り落とし、血液を採取した。その後、グルコースを溶解させた0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した化合物を経口投与した。なお、対照群としては、グルコースを溶解させた0.5%メチルセルロース溶液をラットに経口投与した。被検薬剤投与30分毎に採血を行い、得られた血液から遠心分離を行って血漿を分離した。血漿中の血糖値は市販の測定試薬（デタミナーGL-E（協和メデックス））を用い、グルコースオキシダーゼ法で定量した。また血漿中インスリン濃度は、市販の測定キット（森永生科学研究所）を用い、酵素免疫測定法で定量した。得られた数値は、Student T検定を用いて解析を行い、その統計学的有意差を算出した。その結果を下記の表1に示す。

【表1】



(表1)

上記（表1）において、Cpd-Aは、下記製造例33で挙げられた化合物を示す。

また、本発明に係る化合物が有する血糖降下作用は、上記試験方法に記載した方法の他、文献（Proc. Natl. Acad. Sci. 1995. 92. 3096-3099）に記載の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うこともできる。

製造例1乃至117の化合物は、化合物のGK活性化能の指標としてAC200値を使用して、全て10 μM以下で、200%の活性を示した。従って、本発明に係る化合物は、糖尿病の治療及び／又は予防のための医薬として有用である。

以上の結果、一般式（I）で表されるベンズアミド誘導体は、グルコキナーゼを活性化することにより、血糖降下作用を示すので、糖尿病の治療薬及び／又は予防薬として、或いは糖尿病の合併症である例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性動脈硬化症、糖尿病性虚血性心疾患等の予防薬として有用である。

また、本発明に係る一般式（I）で表される化合物は、グルコキナーゼ活性化作用を有することから、インシュリン依存性糖尿病だけではなくインシュリン非

依存性糖尿病に対しても有用である。

式(I)で表される新規アミノベンズアミド誘導体は、経口又は非経口的に投与することができる。本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後、投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、アオルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルビロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として、製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは座剤等の固形剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤の分野において通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤1.0乃至100重量%、好ましくは1.0乃至60重量%の割合で含有することができる。

本発明に係る化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1乃至100mg/kgを1乃至数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001乃至10mg/kgを1乃至数回に投与するのが好ましい。

## 発明を実施するための最良の形態

以下において、製剤例及び製造例により本発明に係る発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

### 製剤例 1

製造例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に混合して、350  $\mu\text{m}$  以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

### 製剤例 2

製造例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース 21 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 177  $\mu\text{m}$  の大きさの顆粒剤とした。

### 製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 10 mm の錠剤を作製した。

### 製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60 F<sub>245</sub> (Merck) を、検出法として UV 検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、 Wakogel™ C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、 LC-SORB™ SP-B-ODS (Chemco) 又は YM C-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

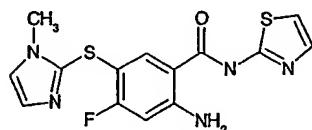
i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基  
 t-Bu : t-ブチル基  
 Me : メチル基  
 Et : エチル基  
 Ph : フェニル基  
 i-Pr : イソプロピル基  
 n-Pr : n-プロピル基  
 CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
 CD<sub>3</sub>OD : 重メタノール  
 DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット  
 d : ダブレット  
 dd : ダブルダブレット  
 t : トリプレット  
 m : マルチプレット  
 br : ブロード  
 q : カルテット  
 J : カップリング定数  
 Hz : ヘルツ

#### 製造例 1



#### 2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-チアゾール-2-イル-ベンズアミドの調製

4, 5-ジフルオロ-2-ニトロ安息香酸 1. 00 g (4. 92 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 mL) に、氷冷下、N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴及びオキザリルクロライド 0. 51 mL (5. 91 mmol) を滴下し、滴下終

了後反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酸クロライドを無色油状物として得た。

2-アミノチアゾール493mg (4.92mmol) の塩化メチレン溶液(10mL)にピリジン0.91mL (9.84mmol)を加えた後、冰冷下、先に得られた酸クロライドの塩化メチレン溶液(5mL)を滴下し、滴下終了後反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に1N-塩酸水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をクロロホルムより再結晶し、アミド体923mg (収率: 66%) を淡黄色固体として得た。

得られたアミド体920mg (3.23mmol) のアセトニトリル溶液10.0mLにトリエチルアミン1.35mL (9.68mmol) 及び1-メチル-2-メルカプトチオイミダゾール443mg (3.87mmol) を加え、反応液を一晩加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノールより再結晶し、ニトロ体552mg (収率: 45%) を黄色固体として得た。

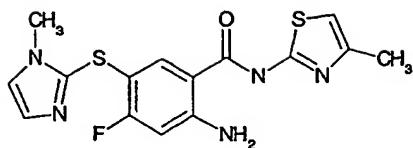
得られたニトロ体480mg (1.27mmol) のイソプロパノール(20mL)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(2mL)の混液に鉄粉2.4gを加え30分間加熱還流した。反応液をセライト濾過後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=8:1)により精製し、表題化合物270mg (収率: 55%) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.79 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=11.4Hz), 6.62 (1H, d, J=1.0Hz), 7.00 (1H, d, J=1.3Hz), 7.17 (1H, d, J=1.3Hz), 8.04 (1H, d, J=8.0Hz)

ESI-MS (m/e) : 350 [M+H]<sup>+</sup>

上記製造例1と同様の方法により、製造例2乃至製造例82の化合物を得た。

以下にこれらの化合物の内、代表例の化合物の分析データを示す。

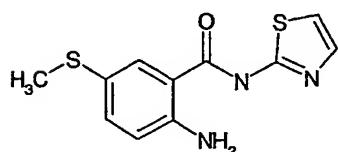
製造例2



2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 33 (3H, d, J=1. 0 Hz), 3. 79 (3H, s), 6. 51 (1H, d, J=11. 4 Hz), 6. 62 (1H, d, J=1. 0 Hz), 7. 00 (1H, d, J=1. 3 Hz), 7. 17 (1H, d, J=1. 3 Hz), 8. 04 (1H, d, J=8. 0 Hz).  
 FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]<sup>+</sup>

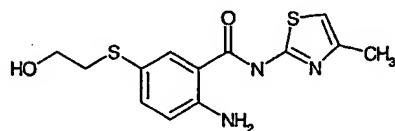
製造例 3



2-アミノ-5-メチルスルファニル-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 39 (3H, s), 6. 72 (1H, d, J=8. 5 Hz), 6. 97 (1H, d, J=3. 6 Hz), 7. 30-7. 37 (2H, m), 7. 65 (1H, d, J=3. 0 Hz).  
 FAB-MS (m/e) : 266 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 4



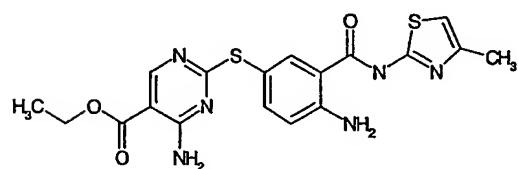
2-アミノ-5-(2-ハイドロキシエタンスルファニル)-N-(4-メチ

ルーチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 30 (3H, d, J=1. 1Hz), 2. 91 (2H, t, J=6. 9Hz), 3. 63 (2H, t, J=6. 9Hz), 6. 64 (1H, d, J=1. 1Hz), 6. 76 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 37 (1H, dd, J=2. 1, 8. 6Hz), 7. 84 (1H, d, J=2. 1Hz)

FAB-MS (m/e) : 310 [M+H]<sup>+</sup>

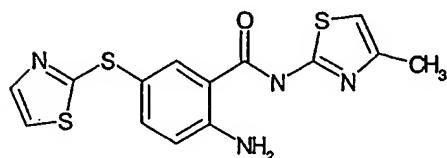
## 製造例5

2-アミノ-5-(4-アミノ-5-エトキカルボニルピリミジン-2-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 34 (3H, t, J=7. 2Hz), 2. 31 (3H, d, J=1. 0Hz), 4. 32 (2H, q, J=7. 2Hz), 6. 63 (1H, s), 6. 85 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 38 (1H, dd, J=2. 2, 8. 7Hz), 7. 94 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 55 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 431 [M+H]<sup>+</sup>

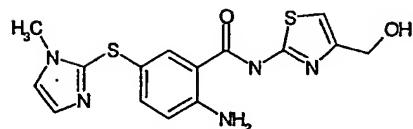
## 製造例6

2-アミノ-5-(チアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メチル

-チアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 31 (1H, d, J=1. 0Hz), 6. 63 (1H, s), 6. 88 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 38 (1H, d, J=3. 0Hz), 7. 48 (1H, dd, J=2. 1, 8. 7Hz), 7. 62 (1H, d, J=3. 0Hz), 8. 13 (1H, d, J=2. 1Hz)  
 FAB-MS (m/e) : 349 [M+H]<sup>+</sup>

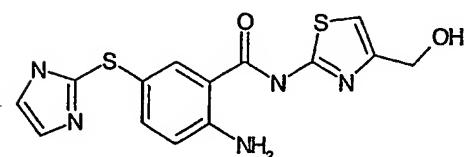
## 製造例7

2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 64 (3H, s), 4. 49 (2H, d, J=6. 0Hz), 5. 24 (1H, t, J=6. 0Hz), 6. 74 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 93 (1H, s), 6. 94 (1H, s), 7. 16 (1H, dd, J=1. 6, 8. 8Hz), 7. 29 (1H, s), 7. 99 (1H, d, J=1. 6Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例8

2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4. 48 (2H, s), 5. 22 (1H, br), 6. 74 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 92 (2H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 23 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 05 (1H, s)  
 FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例9

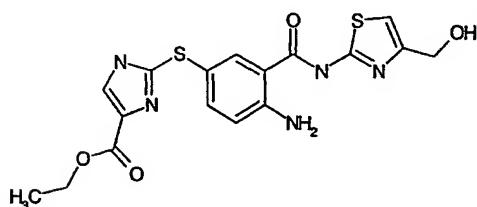


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルフォニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 88 (3H, s), 4. 46 (2H, s), 5. 25 (1H, br), 6. 87 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 02 (1H, s), 7. 40 (1H, s), 7. 52 (1H, s), 7. 62 (1H, d, J=8. 4Hz)

FAB-MS (m/e) : 394 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例10



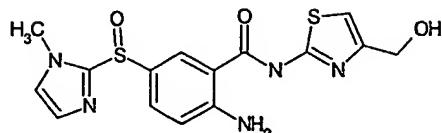
2-アミノ-5-(4-エトキカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 33 (3H, t, J=7. 1Hz), 4. 29 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 60 (2H, d, J=0. 9Hz), 6. 79 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 93 (1H, d, J=0. 9Hz),

7. 39 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.7$  Hz), 7.68–7.69 (1H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz)

FAB-MS (m/e) : 420 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 11

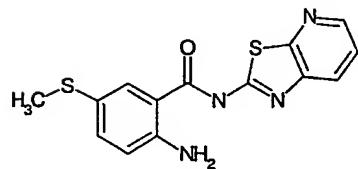


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルフィニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.70 (3H, s), 4.46 (2H, s), 5.21 (1H, br), 6.88 (1H, s), 6.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.14 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 378 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 12



2-アミノ-5-メチルスルファニル-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.39 (3H, s), 5.84 (2H, br), 6.74 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz), 8.81 (1H, dd,  $J = 1.2, 4.8$  Hz)

FAB-MS (m/e) : 317 [M+H]<sup>+</sup>

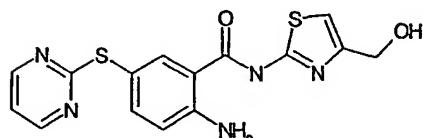
## 製造例 1 3



2-アミノ-5-(1-ハイドロキシエチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3. 73 (2H, t, J=4. 8Hz), 4. 27 (2H, t, J=4. 8Hz), 4. 61 (2H, s), 6. 74 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 04 (1H, s), 7. 27-7. 30 (2H, m), 7. 89 (1H, s)  
 FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]<sup>+</sup>

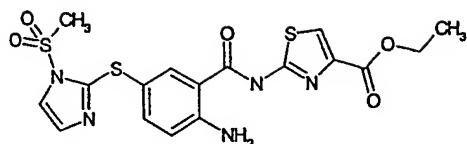
## 製造例 1 4



2-アミノ-5-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4. 44 (2H, d, J=5. 2Hz), 5. 18 (1H, t, J=5. 2Hz), 6. 81 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 87 (1H, s), 7. 04 (2H, br), 7. 16 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 32 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 13 (1H, s), 8. 84 (2H, d, J=8. 4Hz)  
 FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]<sup>+</sup>

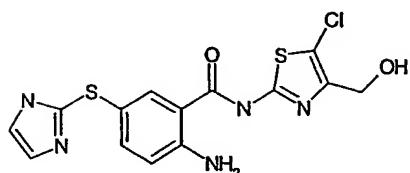
## 製造例 1 5



2-アミノ-5-(1-メタンスルホニル-1H-イミダゾール-2-イルースルファニル)-N-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 31 (3H, t, J=7. 2Hz), 3. 41 (3H, s), 4. 30 (2H, q, J=7. 2Hz), 6. 69 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 88 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 32 (1H, d, J=2. 06Hz), 7. 40 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 4Hz), 7. 74 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=2. 0Hz)

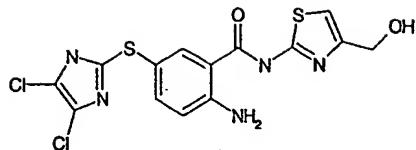
### 製造例 1.6



2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-5-クロロ-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4. 56 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 05 (2H, s), 7. 34 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 8 Hz), 7. 95 (1H, d, J = 2. 0 Hz)  
 FAB-MS (m/e) : 382 [M+H]<sup>+</sup>

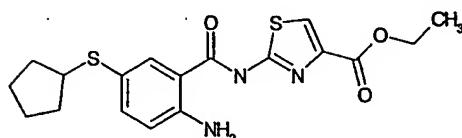
### 製造例 17



2-アミノ-5-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-2-イル-スルフ  
アニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミ  
ドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4.60 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz)  
FAB-MS (m/e) : 416 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 18



2-アミノ-5-シクロペンチルスルファニル-N-(4-エトキシカルボニル  
-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.35 (3H, t, J = 6.0 Hz), 1.49 - 1.92 (8H, m), 3.29 - 3.33 (1H, m), 4.34 (2H, q, J = 6.0 Hz), 5.89 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, s)  
FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 19

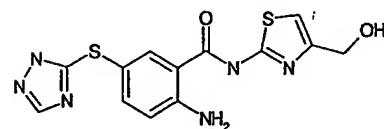


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4. 03 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 43 (1H, dd, J = 2. 4 Hz, 8. 8 Hz), 8. 01 (1H, d, J = 2. 4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 20

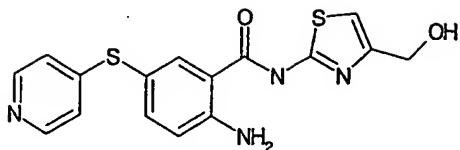


2-アミノ-5-(2H-[1, 2, 4]トリアゾール-5-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4. 60 (2H, s), 6. 81 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 42 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 8 Hz), 7. 90 (1H, s), 8. 01 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 27 (1H, br s)

FAB-MS (m/e) : 349 [M+H]<sup>+</sup>

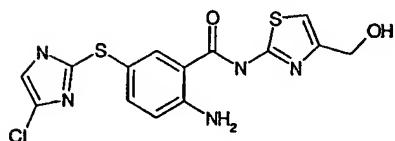
製造例 21



2-アミノ-5-(ピリジン-4-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4. 57 (1H, s), 6. 91-6. 94 (2H, m), 7. 04 (2H, d, J=4. 8Hz), 7. 40 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 99 (1H, s), 8. 23 (2H, d, J=4. 8Hz)  
 FAB-MS (m/e) : 359 [M+H]<sup>+</sup>

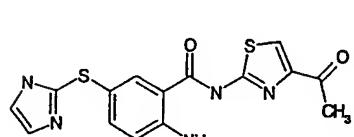
製造例 2 2



2-アミノ-5-(4-クロロ-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4. 60 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 37 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 97 (1H, s)  
 FAB-MS (m/e) : 382 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 2 3

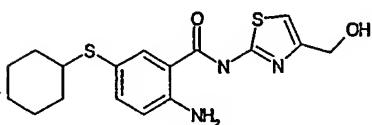


2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2. 52 (3H, s), 6. 74 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 16 (1H, s), 7. 24 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 13 (2H, s)

FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 24

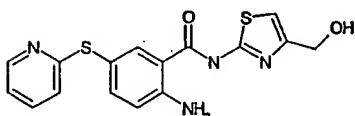


2-アミノ-5-シクロヘキシルスルファニル-4-(4-ヒドロキシメチル-2-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 10-1. 30 (6H, br s), 1. 60-1. 75 (2H, br s), 1. 80-1. 90 (2H, br s), 2. 90-3. 00 (1H, br s), 4. 47 (2H, s), 5. 20-5. 22 (1H, br s), 6. 71 (1H, dd, J = 2. 8 Hz, 8. 8 Hz), 6. 91 (1H, s), 7. 24 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 93 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 364 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 25



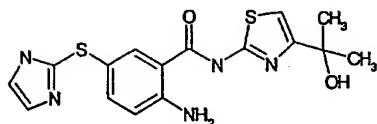
2-アミノ-5-(ピリジン-2-イルスルファニル)-4-(4-ヒドロキシメチル-2-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 4. 57 (2H, s), 6. 80-6. 92 (3H, m), 7. 08 (1H, dt, J = 5. 0, 7. 6 Hz), 7. 42 (1H, d, J = 1. 6, 8. 0 Hz), 7. 59 (1H, dt, J = 2. 0, 7. 6 Hz), 8. 01 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 8. 31 (1H, d, J = 5.

0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 359 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 2 6



2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-

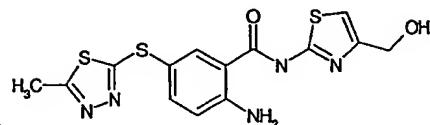
-[1-ハイドロキシ-1-メチルエチル]-チアゾール-2-イル)ベンズ

アミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 56 (6H, s), 6. 74 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 87 (1H, s), 7. 05 (2H, s), 7. 33 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 97 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 2 7



2-アミノ-5-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルス

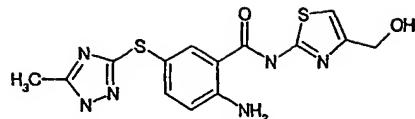
ルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズ

アミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 66 (3H, s), 4. 63 (1H, s), 6. 86 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 51 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 4 Hz), 8. 09 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 380 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 2 8

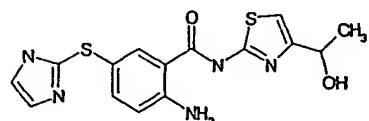


2-アミノ-5-(5-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 36 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 79 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 40 (1H, dd, J=1. 6Hz, 8. 8Hz), 7. 98 (1H, d, J=1. 6Hz)

FAB-MS (m/e) : 363 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 29

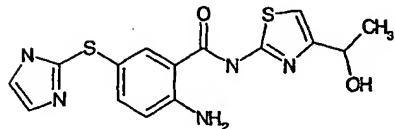


2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-[4-(1-ハイドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 50 (3H, d, J=6. 8Hz), 4. 85 (1H, q, J=6. 8Hz), 6. 76 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 89 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 34 (1H, dd, J=1. 5, 8. 8Hz), 7. 96 (1H, d, J=1. 5Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 30



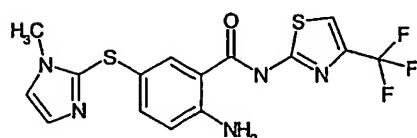
2-アミノ-5-(1H-イミダゾール-5-イルスルファニル)-N-[5-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

- (1-ハイドロキシエチル) -チアゾール-2-イル] ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 50 (3H, d, J = 6. 8 Hz), 4. 85 (1H, q, J = 6. 8 Hz), 6. 76 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 89 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 34 (1H, dd, J = 1. 5, 8. 8 Hz), 7. 96 (1H, d, J = 1. 5 Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]<sup>+</sup>

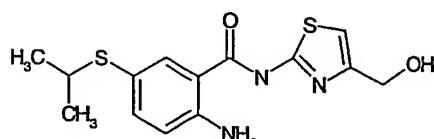
## 製造例 3 1

2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イルスルファニル)-N-(4-トリフルオロメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3. 75 (3H, s), 6. 75 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 02 (1H, s), 7. 19 (1H, s), 7. 29 (1H, dd, J = 1. 2, 8. 8 Hz), 7. 64 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J = 1. 2 Hz)

FAB-MS (m/e) : 400 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 3 2

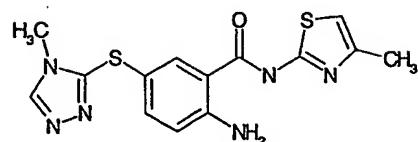
2-アミノ-5-(1-メチルエチル)スルファニル-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 21 (6H, d, J = 6. 8 Hz), 3. 14 - 3. 18 (1H, m), 4. 59 (2H, s), 6. 76 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 34 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 4

Hz), 7.83 (1H, d, J=2.4Hz)

FAB-MS (m/e) : 324 [M+H]<sup>+</sup>

製造例33

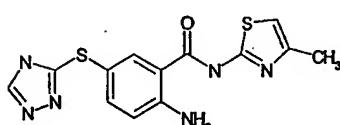


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.32 (3H, d, J=1.0Hz), 3.71 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=1.0Hz), 6.78 (1H, d, J=8.7Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 8.00 (1H, d, J=2.2Hz), 8.50 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]<sup>+</sup>

製造例34

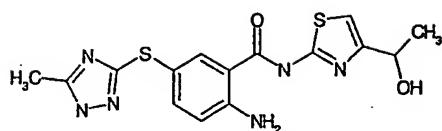


2-アミノ-5-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.28 (3H, d, J=1.0Hz), 6.59 (1H, d, J=1.0Hz), 6.75 (1H, d, J=8.6Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.97 (1H, d, J=2.2Hz), 8.22 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 333 [M+H]<sup>+</sup>

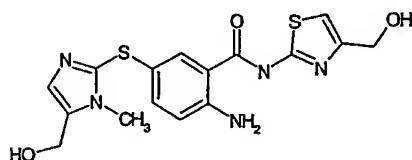
製造例35



2-アミノ-5-(5-メチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-[4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-アゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 50 (3H, d, J=6. 6Hz), 2. 37 (3H, s), 4. 84 (1H, q, J=6. 6Hz), 6. 79 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 89 (1H, s), 7. 40 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 4Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 0Hz)  
 FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]<sup>+</sup>

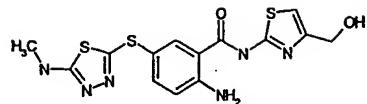
製造例 3 6



2-アミノ-5-(2-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-イミダゾール-3-イルスルファニル)-N-(4ヒドロキシメチル-1H-アゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3. 75 (3H, s), 4. 55 (2H, s), 4. 60 (2H, d, J=0. 8Hz), 6. 74 (1H, d, J=8. 7Hz), 6. 92 (1H, s), 6. 99 (1H, s), 7. 27 (1H, dd, J=2. 1, 8. 7Hz), 7. 90 (1H, d, J=0. 8Hz)  
 FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]<sup>+</sup>

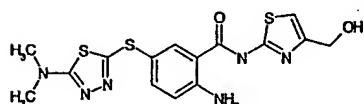
製造例 3 7



2-アミノ-5-(5-メチルアミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 90 (3H, s), 4. 59 (2H, s), 6. 84 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 46 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 8. 05 (1H, d, J = 2. 0 Hz)  
FAB-MS (m/e) : 395 [M+H]<sup>+</sup>

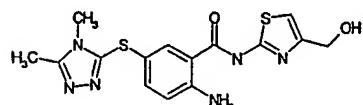
製造例 3 8



2-アミノ-5-(5-ジメチルアミノ-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3. 05 (6H, s), 4. 59 (2H, s), 6. 84 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 46 (1H, dd, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 8. 05 (1H, d, J = 2. 0 Hz)  
FAB-MS (m/e) : 409 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 3 9



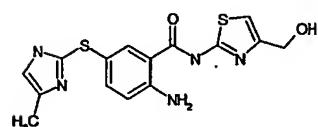
2-アミノ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチルチアゾール-2-イル)

ル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 42 (3H, s), 3. 62 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 37 (1H, dd, J=2. 1, 8. 8Hz), 7. 97 (1H, d, J=2. 1Hz)

FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]<sup>+</sup>

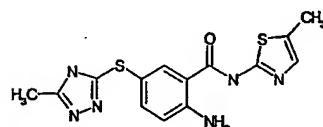
## 製造例40

2-アミノ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-ハイドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 00 (3H, s), 4. 60 (2H, s), 6. 74 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 93 (1H, s), 7. 32 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 4Hz), 7. 93 (1H, d, J=2. 0Hz)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例41

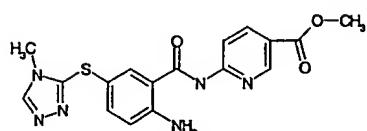
2-アミノ-5-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 35 (3H, s), 2. 38 (3H, d, J=1. 1Hz), 6. 77 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 09 (1H, d, J=1. 1Hz), 7. 38 (1H, dd, J=2. 0, 8. 6Hz), 7. 9

7 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]<sup>+</sup>

製造例4 2

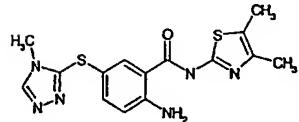


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル  
-スルファニル)-N-(5-エトキシカルボニル-ピリジン-2-イル)ベン  
ズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3. 72 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 6. 79 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 38 (1H, dd, J = 2. 1, 8. 7 Hz), 7. 96 (1H, d, J = 2. 1 Hz), 8. 30-8. 32 (2H, m), 8. 51 (1H, s), 8. 91-8. 93 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 385 [M+H]<sup>+</sup>

製造例4 3

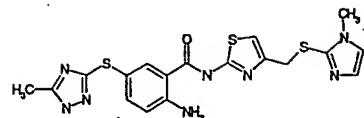


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル  
-スルファニル)-N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズア  
ミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 17 (3H, s), 2. 22 (3H, s), 3. 58 (3H, s), 6. 75 (1H, d, J = 8. 6 Hz), 7. 26 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 6 Hz), 8. 09 (1H, d, J = 2. 2 Hz) 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 361 [M+H]<sup>+</sup>

製造例4 4

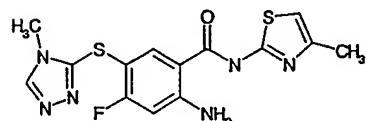


2-アミノ-5-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニルメチル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 38 (3H, s), 3. 47 (3H, s), 4. 10 (2H, s), 6. 54 (1H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 04 (1H, d, J = 1. 2 Hz), 7. 13 (1H, d, J = 1. 2 Hz), 7. 40 (1H, dd, J = 2. 0 Hz, 8. 8 Hz), 7. 98 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 459 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 4 5



2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 32 (3H, s), 3. 77 (3H, s), 5. 6 (1H, d, J = 11. 6 Hz), 6. 62 (1H, s), 8. 13 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 51 (1H, s)

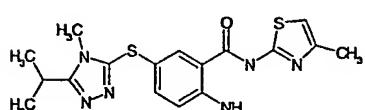
FAB-MS (m/e) : 365 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 4 6

–スルファニル) –N– (6–メチルピリジン–2–イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 47 (3H, s), 3. 73 (3H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 01 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 7. 36 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 7 Hz), 7. 69 (1H, t, J = 7. 7 Hz), 7. 94 (1H, d, J = 2. 2 Hz), 7. 96 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 8. 51 (1H, s)  
FAB-MS (m/e) : 341 [M+H]<sup>+</sup>

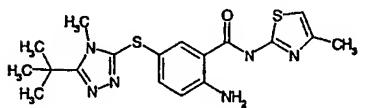
製造例 5 6



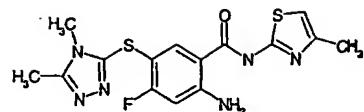
2–アミノ–5–(5–イソプロピル–4–メチル–4H–[1, 2, 4]トリ  
アゾール–3–イル–スルファニル) –N– (4–メチル–チアゾール–2–イ  
ル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 32 (6H, d, J = 6. 9 Hz), 2. 32 (3H, s), 3. 09–3. 13 (1H, m), 3. 65 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 77 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 35 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 7 Hz), 7. 99 (1H, d, J = 2. 2 Hz)  
FAB-MS (m/e) : 389 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 7



2–アミノ–4–フルオロ–5–(5–tert–ブチル–4–メチル–4H–  
[1, 2, 4]トリアゾール–3–イル–スルファニル) –N– (4–メチル–  
チアゾール–2–イル) ベンズアミドの調製

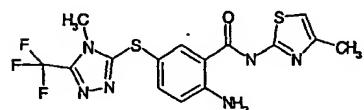


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 33 (3H, s), 2. 43 (3H, s), 3. 67 (3H, s), 6. 54 (1H, d, J=11. 6Hz), 6. 62 (1H, s), 8. 11 (1H, d, J=7. 6Hz)

FAB-MS (m/e) : 379 [M+H]<sup>+</sup>

製造例4 7

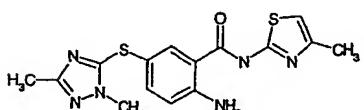


2-アミノ-5-(4-メチル-5-トリフルオロメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 16 (3H, s), 3. 68 (3H, s), 6. 47 (1H, s), 6. 63 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 35 (1H, dd, J=1. 2Hz, 9. 2Hz), 7. 87 (1H, d, J=1. 2Hz)

FAB-MS (m/e) : 415 [M+H]<sup>+</sup>

製造例4 8



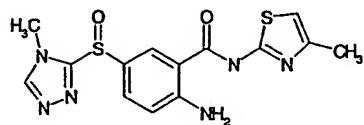
2-アミノ-5-(2,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-

—イル—スルファニル) —N— (4—メチルチアゾール—2—イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 25 (3H, s), 2. 33 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6. 64 (1H, s), 6. 79 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 37 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 8. 00 (1H, d, J=2. 0Hz)

FAB-MS (m/e) : 361 [M+H]<sup>+</sup>

製造例49

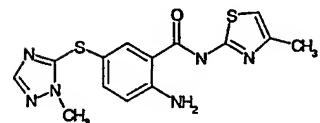


2—アミノ—5—(4—メチル—4H—[1, 2, 4]トリアゾール—3—イル—スルフィニル) —N—(4—メチル—チアゾール—2—イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 32 (3H, d, J=0. 8Hz), 3. 81 (3H, s), 6. 62 (1H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 9Hz), 7. 54 (1H, dd, J=2. 2, 8. 9Hz), 8. 26 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 363 [M+H]<sup>+</sup>

製造例50



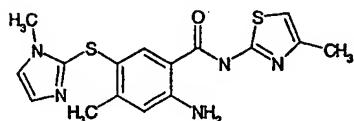
2—アミノ—5—(2—メチル—2H—[1, 2, 4]トリアゾール—3—イル—スルファニル) —N—(4—メチル—チアゾール—2—イル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 21 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6.

0.1 (2H, b r), 6.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.43 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 1

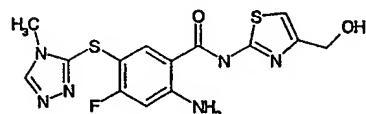


2-アミノ-4-メチル-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.35 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.93 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 360 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 2

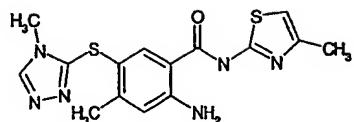


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.78 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.58 (1H, d, J<sub>H-F</sub>=11.4 Hz), 6.93 (1H, s), 8.12 (1H, d, J<sub>H-F</sub>=7.7 Hz), 8.52 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 381 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 3

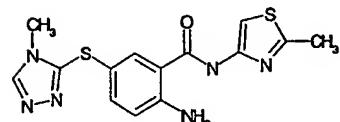


2-アミノ-4-メチル-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 32 (3H, s), 2. 34 (3H, s), 3. 71 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 73 (1H, s), 8. 02 (1H, s), 8. 48 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 361 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 4

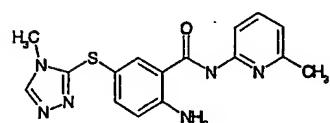


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 65 (3H, s), 3. 72 (3H, s), 6. 77 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 36 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 51 (1H, s), 7. 89 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 52 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 5



2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-3-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 43 (9H, s), 2. 33 (3H, d, J = 1. 0 Hz), 3. 83 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 35 (1H, dd, J = 2. 2, 8. 7 Hz), 8. 00 (1H, d, J = 2. 2 Hz)

FAB-MS (m/e) : 403 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 8

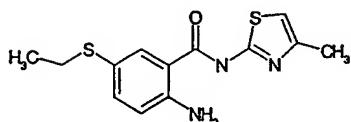


2-アミノ-5-(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 32 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 4. 61 (2H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 73 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 18 (1H, d, J = 2. 0, 8. 8 Hz), 7. 58 (1H, s), 7. 81 (1H, d, J = 2. 0 Hz)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 5 9

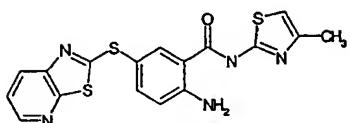


2-アミノ-5-エチルスルファニル-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 18 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 20 (3H, s), 2. 69 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 6. 53 (1H, s), 6. 67 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 34 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 2. 4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 294 [M+H]<sup>+</sup>

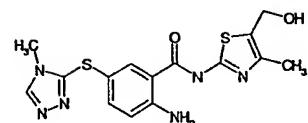
## 製造例 6 0

2-アミノ-5-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルースルファニル)--N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 28 (3H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 93 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 44 (1H, dd, J = 4. 8, 8. 4 Hz), 7. 53 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 8 Hz), 8. 07 (1H, dd, J = 1. 6, 8. 4 Hz), 8. 19 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 37 (1H, dd, J = 1. 6, 4. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 400 [M+H]<sup>+</sup>

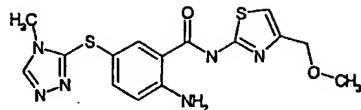
## 製造例 6 1

2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)--スルファニル)-N-(5-ヒドロキシメチル-4-メチルチアゾール-2--イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 29 (3H, s), 3. 71 (3H, s), 4. 66 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 36 (1H, dd, J = 1. 9, 8. 8 Hz), 8. 00 (1H, d, J = 1. 9 Hz), 8. 50 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]<sup>+</sup>

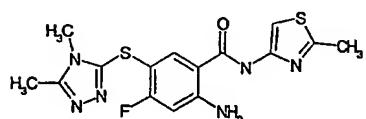
## 製造例 6 2



2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3. 40 (3H, s), 3. 72 (3H, s), 4. 46 (2H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 00 (1H, s), 7. 39 (1H, dd, J=2. 0Hz, 8. 8Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 51 (1H, s)  
FAB-MS (m/e) : 377 [M+H]<sup>+</sup>

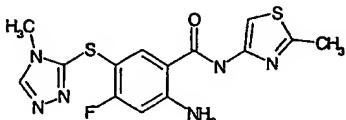
製造例 6 3



2-アミノ-5-(4, 5-ジメチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(2-メチル-チアゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 42 (3H, s), 2. 65 (3H, s), 3. 67 (3H, s), 6. 53 (1H, d, J=11. 2Hz), 7. 49 (1H, s), 7. 99 (1H, d, J=7. 6Hz)  
FAB-MS (m/e) : 379 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 6 4



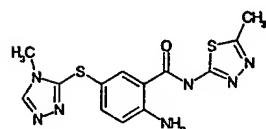
2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾ

ール-3-イル-スルファニル)-N-(2-メチルチアゾール-4-イル)-ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 65 (3H, s), 3. 77 (3H, s), 6. 54 (1H, d, J=11. 2Hz), 7. 49 (1H, s), 8. 00 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 49 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 365 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 6 5

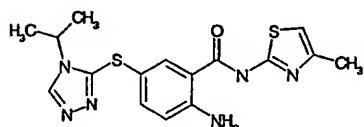


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(5-メチル-1,3-ジメチル-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 68 (3H, s), 3. 71 (3H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 39 (1H, dd, J=2. 0, 8. 4Hz), 8. 06 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 51 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 348 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 6 6



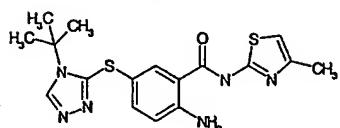
2-アミノ-5-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 47 (6H, d, J=6. 8Hz), 2. 33 (3H, s), 4. 62 (1H, s e p, J=6. 8Hz), 6. 00 (2H, br), 6. 55 (1H, s), 6. 69 (1H, d, J=8. 4Hz), 7.

4.4 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.26 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 375 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 6.7

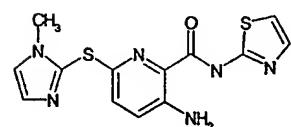


2-アミノ-5-(4-tert-ブチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.74 (9H, s), 2.32 (3H, s), 5.98 (2H, br), 6.53 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.94 (1H, s), 8.22 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 389 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 6.8

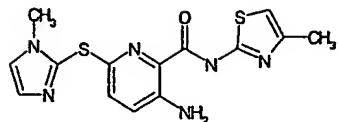


3-アミノ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル-スルファニル)-2-ピリジン-2-カルボン酸-チアゾール-2-イル-アミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.75 (3H, s), 5.94 (2H, br, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, br, s), 7.28 (1H, br, s), 7.51 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz)

FAB-MS (m/e) : 333 [M+H]<sup>+</sup>

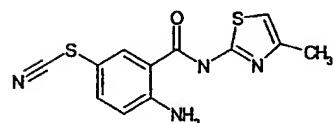
製造例 6.9



3-アミノ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-  
-ピリジン-2-カルボン酸-(4-メチルチアゾール-2-イル)-アミド  
の調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 39 (3H, s), 3. 73 (3H, s), 5. 93 (2H, br. s), 6. 56 (1H, s), 6. 91-7. 00 (2H, m), 7. 16 (1H, br. s), 7. 24 (1H, br. s)  
FAB-MS (m/e) : 347 [M+H]<sup>+</sup>

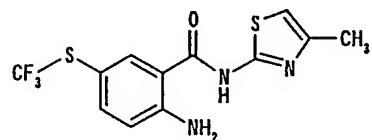
製造例 7 0



2-アミノ-5-チオシアナト-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ペ  
ンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 32 (3H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 87 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 47 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 8. 08 (1H, d, J=2. 0Hz)  
FAB-MS (m/e) : 291 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 7 1

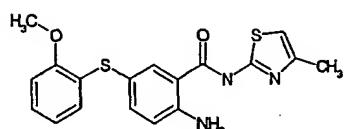


2-アミノ-5-トリフルオロメチルスルファニル-N-(4-メチルチアゾ  
ール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 06 (3H, s), 6. 58 (1H, s), 7.

5.4 (1H, t, J=8.0Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0Hz),  
 7.99 (1H, d, J=8.0Hz), 8.20 (1H, s)  
 FAB-MS (m/e) : 319 [M+H]<sup>+</sup>

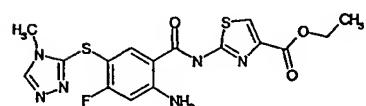
## 製造例72



2-アミノ-5-(2-メトキシフェニルスルファニル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.26-2.33 (3H, m), 3.90 (3H, s), 5.94 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=1.0Hz), 6.72-6.86 (4H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.69 (1H, s)  
 FAB-MS (m/e) : 372 [M+H]<sup>+</sup>

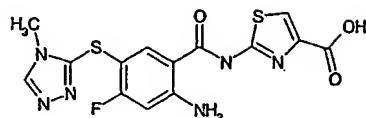
## 製造例73



2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.31 (3H, t, J=7.0Hz), 3.64 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0Hz), 6.65 (1H, d, J<sub>H-F</sub>=11.6Hz), 7.29 (2H, brs), 8.09 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, s)  
 FAB-MS (m/e) : 423 [M+H]

## 製造例 7 4

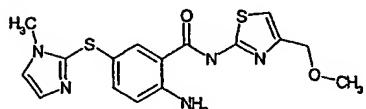


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-カルボキシリーチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 81 (3H, s), 6. 62 (1H, d, J<sub>H-F</sub>=11. 0 Hz), 8. 00 (1H, s), 8. 21 (1H, d, J<sub>H-F</sub>=4. 8 Hz), 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 395 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 7 5

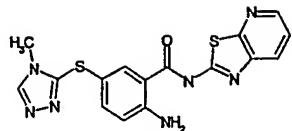


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 45 (3H, s), 3. 70 (3H, s), 4. 47 (2H, s), 5. 82-5. 86 (2H, br s), 6. 64 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 87 (1H, s), 6. 96 (1H, s), 7. 06 (1H, s), 7. 37 (1H, dd, J=1. 6 Hz, 8. 8 Hz), 7. 88 (1H, d, J=1. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 376 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 7 6

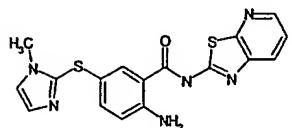


2-アミノ-5-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル-スルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 59 (3H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 30 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 47 (1H, br), 8. 07 (1H, br), 8. 16 (1H, s), 8. 44 (1H, d, J=4. 8Hz), 8. 57 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 384 [M+H]<sup>+</sup>

製造例77

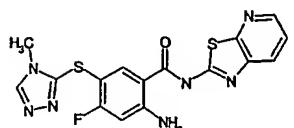


2-アミノ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 6. 79 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 07 (1H, br), 7. 24 (1H, br), 7. 32 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 49 (1H, dt, J=4. 8, 8. 0Hz), 8. 02 (1H, d, J=2. 0Hz), 8. 10 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 43 (1H, d, J=4. 8Hz)

FAB-MS (m/e) : 383 [M+H]<sup>+</sup>

製造例78

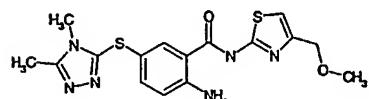


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 62 (3H, s), 6. 64 (1H, d, J=12. 0 Hz), 7. 47 (1H, br), 8. 05 (1H, br), 8. 33 (1H, d, J=8. 7 Hz), 8. 44 (1H, br), 8. 55 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 402 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 79

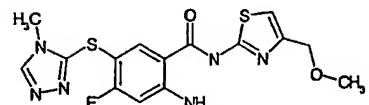


2-アミノ-5-(4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 41 (3H, s), 3. 39 (3H, s), 3. 61 (3H, s), 4. 45 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 36 (1H, dd, J=2. 4 Hz, 8. 8 Hz), 7. 97 (1H, d, J=2. 4 Hz)

FAB-MS (m/e) : 391 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 80

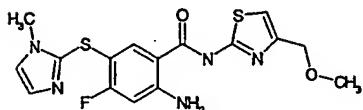


2-アミノ-4-フルオロ-5-(4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 14 (3H, s), 3. 60 (3H, s), 4. 38 (2H, s), 6. 61 (1H, d, J=12Hz), 7. 06 (1H, s), 7. 18-7. 30 (2H, brs), 8. 24 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 54 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 395 [M+H]<sup>+</sup>

製造例8 1

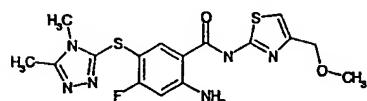


2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 42 (3H, s), 3. 76 (3H, s), 4. 44 (2H, s), 6. 08-6. 18 (2H, brs), 6. 35 (1H, d, J=10. 4Hz), 6. 84 (1H, s), 6. 93 (1H, s), 7. 02 (1H, s), 8. 05 (1H, d, J=7. 6Hz)

FAB-MS (m/e) : 394 [M+H]<sup>+</sup>

製造例8 2



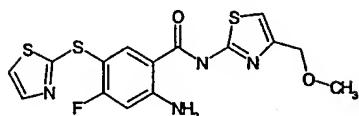
2-アミノ-4-フルオロ-5-(4,5-ジメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 40 (3H, s), 3. 40 (3H, s), 3. 59 (3H, s), 4. 41 (2H, s), 6. 20-6. 28 (2H, brs), 6. 30 (1H, d, J=10. 8Hz), 6. 80 (1H, s), 8. 10 (1

H, d, J = 7. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 409 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 8 3

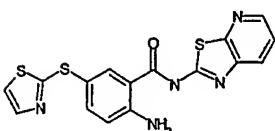


2-アミノ-5-(チアゾール-2-イルスルファニル)-N-(4-メトキシメチル)-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 43 (3H, s), 4. 45 (2H, s), 6. 24-6. 30 (2H, br s), 6. 51 (1H, d, J = 10. 8 Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 19 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 65 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 7. 92 (1H, d, J = 6. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 397 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 8 4

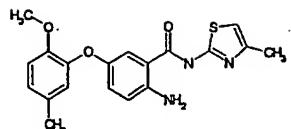


2-アミノ-5-(チアゾール-2-イルスルファニル)-N-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 6. 92 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 40 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 7. 45-7. 49 (1H, m), 7. 53 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 7. 63 (1H, d, J = 3. 6 Hz), 8. 08 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 22 (1H, s), 8. 43 (1H, d, J = 4. 8 Hz)

FAB-MS (m/e) : 386 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 8 5



2-アミノ-5-(2-メトキシ-5-メチルフェノキシ)-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

5-フルオロー-2-ニトロ-安息香酸 7. 84 g (42.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に、氷冷下、3滴のN, N-ジメチルホルムアミド及びオキザリルクロライド 4.07 ml (46.6 mmol) を滴下し、滴下終了後反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酸クロライドを無色油状物として得た。

2-アミノチアゾール 5.80 g (50.8 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) にトリエチルアミン 7.00 ml (50.8 mmol) を加えた後、氷冷下、先に得られた酸クロライドの塩化メチレン溶液 (30 ml) を滴下し、滴下終了後反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に1N-塩酸水溶液を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) により精製し、アミド体 7.20 g (収率: 60%) を淡黄色固体として得た。

得られたアミド体 200 mg (0.71 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に炭酸カリウム 982 mg (7.11 mmol) 及び2-メトキシ-5-メチルフェノール 982 mg (7.11 mmol) を加え、反応液を100度で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル=2:1) により精製し、ニトロ体 278 mg (収率: 98%) を黄色固体として得た。

得られたニトロ体 247 mg (0.62 mmol) のイソプロパノール (5 ml) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 ml) の混液に鉄粉 2.0 g を加え30分間加熱還流した。反応液をセライト濾過後、減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチルエステルと水を添加し、有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

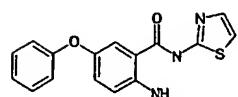
サン: 酢酸エチルエステル=2:1)により精製し、表題化合物191mg(収率:84%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.24 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.46 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=1.0Hz), 6.66 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=8.9Hz), 6.88 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.11 (1H, d, J=2.6Hz)

ESI-MS (m/e) : 370 [M+H]<sup>+</sup>

上記製造例83と同様にして、製造例84乃至製造例117の化合物を得た。

#### 製造例86

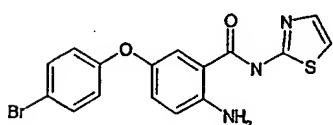


#### 2-アミノ-5-フェノキシ-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.53 (2H, br), 6.76 (1H, d, J=8.9Hz), 6.83-6.87 (3H, m), 7.01 (1H, t, J=7.3Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=2.3Hz), 11.61 (1H, br)

FAB-MS (m/e) : 312 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造例87



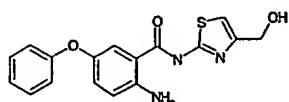
#### 2-アミノ-5-(4-ブロモフェノキシ)-N-チアゾール-2-イルベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.60 (2H, br), 6.75-6.82 (3

H, m), 6. 96 (1H, d, J=2. 6 Hz), 7. 06 (1H, dd, J=2. 6, 8. 3 Hz), 7. 37-7. 84 (4H, m)

FAB-MS (m/e) : 392 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 8 8

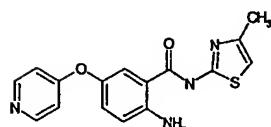


2-アミノ-5-フェノキシ-N-(4-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4. 38 (2H, d, J=5. 2 Hz), 5. 14 (1H, t, J=5. 2 Hz), 5. 53 (2H, br), 6. 76 (1H, d, J=8. 9 Hz), 6. 83-6. 87 (2H, m), 7. 01 (1H, t, J=7. 3 Hz), 7. 08 (1H, dd, J=2. 3, 8. 9 Hz), 7. 25-7. 29 (3H, m), 7. 32 (1H, d, J=2. 3 Hz), 11. 61 (1H, br)

FAB-MS (m/e) : 342 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 8 9

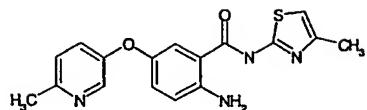


2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル-オキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 32 (3H, d, J=1. 0 Hz), 6. 44 (1H, s), 6. 55 (2H, d, J=7. 6 Hz), 6. 92 (1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 38 (1H, dd, J=2. 7, 8. 9 Hz), 7. 87 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 03 (1H, d, J=7. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 327 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 9 0

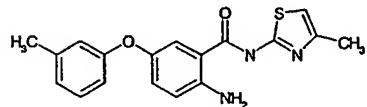


2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-5-イルオキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 29 (3H, d, J=1. 0 Hz), 2. 47 (3H, s), 6. 62 (1H, d, J=1. 0 Hz), 6. 85 (1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 04 (1H, dd, J=2. 7, 8. 9 Hz), 7. 21-7. 28 (2H, m), 7. 48 (1H, d, J=2. 7 Hz), 8. 10 (1H, d, J=2. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 341 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 9 1

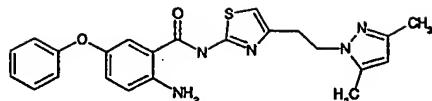


2-アミノ-5-(3-メチルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 32 (6H, s), 6. 53 (3H, d, J=1. 0 Hz), 6. 71-6. 77 (3H, m), 6. 86-6. 89 (1H, m), 7. 08 (1H, dd, J=2. 7, 8. 9 Hz), 7. 16-7. 21 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 340 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 9 2

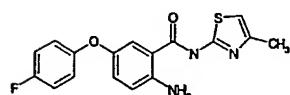


2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-エチル]-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 99 (3H, s), 2. 22 (3H, s), 3. 09 (2H, m), 4. 21 (2H, m), 5. 70 (1H, s), 6. 43 (1H, s), 6. 76 (1H, d, J=9. 0Hz), 6. 92 (1H, br. d, J=7. 5Hz), 7. 08 (2H, m), 7. 22 (1H, br. s), 7. 25-7. 38 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 434 [M+H]<sup>+</sup>

製造例93

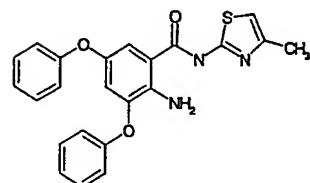


2-アミノ-5-(4-フルオロフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 14 (3H, s), 5. 53 (2H, s), 6. 51 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J=9. 2Hz), 6. 78-6. 83 (2H, m), 6. 93-6. 97 (2H, m), 7. 03-7. 06 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 344 [M+H]<sup>+</sup>

製造例94

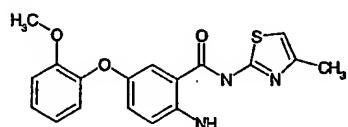


2-アミノ-3,5-ジフェノキシ-N-(4-メチルチアゾール-2-イ

ル) ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 31 (3H, d, J=0. 9Hz), 6. 53 (1H, d, J=0. 9Hz), 6. 76 (1H, d, J=2. 4Hz), 6. 88 (2H, dd, J=1. 0, 7. 7Hz), 6. 91-7. 38 (9H, m)  
FAB-MS (m/e) : 418 [M+H]<sup>+</sup>

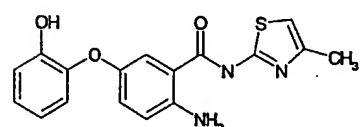
製造例95



2-アミノ-5-(2-メトキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 25-2. 27 (3H, m), 3. 86 (3H, s), 6. 51 (1H, s), 6. 73 (1H, d, J=9. 2Hz), 6. 80-6. 90 (2H, m), 7. 04-7. 10 (4H, m)  
FAB-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

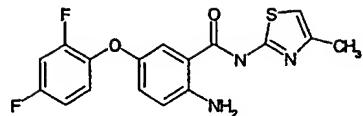
製造例96



2-アミノ-5-(2-ヒドロキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 27 (3H, s), 5. 53 (1H, br), 6. 52 (1H, s), 6. 18-6. 21 (3H, m), 6. 94-7. 06 (3H, m), 7. 14 (1H, s)  
FAB-MS (m/e) : 342 [M+H]<sup>+</sup>

製造例97

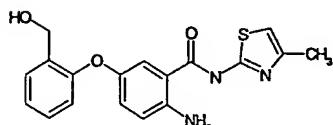


2-アミノ-5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.15 (3H, s), 5.51 (1H, br), 6.51 (1H, d, J=1.0Hz), 6.71-6.93 (4H, m), 7.00-7.09 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 362 [M+H]<sup>+</sup>

製造例98

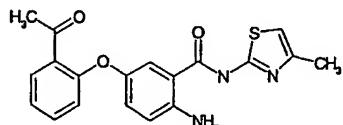


2-アミノ-5-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.20 (3H, d, J=1.0Hz), 4.73 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=1.0Hz), 6.67 (1H, d, J=1.1, 8.1Hz), 6.72 (1H, d, J=8.9Hz), 7.01-7.16 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=2.6Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.6, 7.5Hz)

FAB-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

製造例99

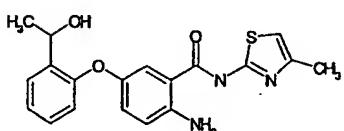


2-アミノ-5-(2-アセチルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 16 (3H, s)、2. 61 (3H, s)、5. 63 (2H, brs)、6. 50 (1H, s)、6. 72 (1H, d, J=8. 4Hz)、6. 78 (1H, d, J=8. 4Hz)、7. 04-7. 11 (2H, m)、7. 20 (1H, s)、7. 27-7. 37 (1H, m)、7. 79 (1H, dd, J=7. 7, 1. 8Hz)

FAB-MS (m/e) : 368 [M+H]

製造例100

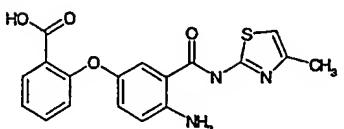


2-アミノ-5-[2-(1-ヒドロキシエチル)フェノキシ]-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 56 (3H, d, J=6. 6Hz)、2. 27 (3H, s)、4. 59 (2H, brs)、5. 21 (1H, q, J=6. 6Hz)、6. 52 (1H, s)、6. 71 (1H, d, J=8. 6Hz)、6. 75 (1H, d, J=8. 6Hz)、7. 04-7. 11 (2H, m)、7. 14-7. 18 (1H, m)、7. 21 (1H, d, J=2. 9Hz)、7. 50 (1H, d, J=7. 3Hz)

FAB-MS (m/e) : 370 [M+H]

製造例101



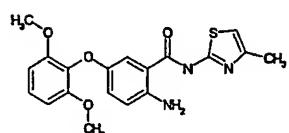
2-アミノ-5-(2-カルボキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2. 25 (3H, s)、6. 73 (1H, s)、6. 81 (1H, d, J=8. 9Hz)、6. 82 (1H, d, J=7. 6Hz)、

7. 00 (1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz), 7. 07-7. 12 (1H, m), 7. 39-7. 42 (1H, m), 7. 62 (1H, d, J=2. 6Hz), 7. 71 (1H, d, J=7. 6Hz)

FAB-MS (m/e) : 370 [M+H]<sup>+</sup>

製造例102

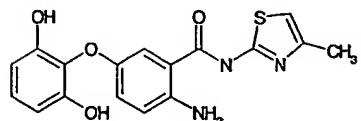


2-アミノ-5-(2, 6-ジメトキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 33 (3H, d, J=1. 1Hz), 3. 80 (6H, s), 6. 52 (1H, d, J=1. 0Hz), 6. 65-6. 71 (3H, m), 6. 98-7. 02 (2H, m), 7. 11-7. 18 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 386 [M+H]<sup>+</sup>

製造例103

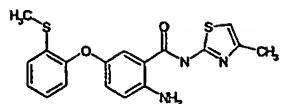


2-アミノ-5-(2, 6-ジヒドロキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 30 (3H, s), 6. 47-6. 50 (1H, m), 6. 49 (1H, s), 6. 54-6. 58 (3H, m), 6. 94-7. 03 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 358 [M+H]<sup>+</sup>

製造例104

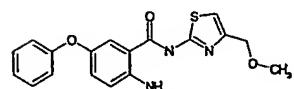


2-

アミノ-5-(2-メチルスルファニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 26 (3H, d, J=1. 0Hz), 2. 46 (3H, s), 6. 51 (1H, d, J=1. 0Hz), 6. 74 (1H, d, J=9. 4Hz), 6. 75 (1H, d, J=9. 2Hz), 7. 05-7. 11 (4H, m), 7. 23-7. 26 (1H, m)  
FAB-MS (m/e) : 372 [M+H]<sup>+</sup>

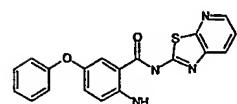
製造例105



2-アミノ-5-フェノキシ-N-(4-メトキシメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 34 (3H, s), 4. 24 (2H, s), 5. 50-5. 70 (2H, brs), 6. 75 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 84 (2H, d, J=7. 6Hz), 7. 01 (1H, t, J=7. 6Hz), 7. 06-7. 09 (2H, m), 7. 25 (2H, t, J=7. 6Hz), 10. 4-10. 5 (1H, brs)  
FAB-MS (m/e) : 356 [M+H]<sup>+</sup>

製造例106



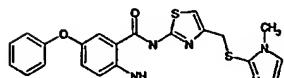
2-アミノ-5-フェノキシ-N-(5,4-b)ピリジン-2-イル

ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.79 (1H, d, J=8.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04 (1H, t, J=8.8Hz), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 7.31 (1H, dt, J=4.8, 8.0Hz), 7.76 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, d, J=4.8Hz)

FAB-MS (m/e) : 363 [M+H]<sup>+</sup>

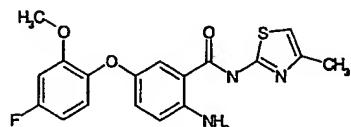
## 製造例107

2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.40 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=8.8Hz), 6.87 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=7.2Hz), 7.03-7.11 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.8Hz, 8.8Hz), 7.30 (2H, t, J=7.2Hz)

FAB-MS (m/e) : 438 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例108

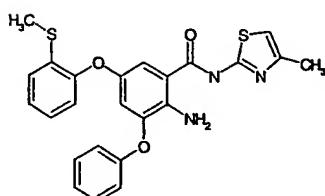
2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.31 (3H, d, J=1.0Hz), 3.84 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=1.0Hz), 6.56-6.63 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=8.8Hz), 6.74 (1H, d, J=

10. 0 Hz), 6. 84 (1H, dd, J=5. 7, 8. 8 Hz), 7. 03 (1H, dd, J=2. 6, 8. 8 Hz), 7. 06 (1H, d, J=2. 6 Hz)

FAB-MS (m/e) : 374 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 109

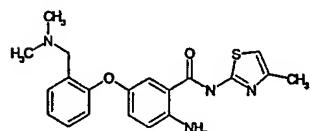


2-アミノ-3-フェノキシ-5-(2-メチルスルファニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 27 (3H, s), 2. 43 (3H, s), 6. 53 (1H, s), 6. 72-6. 75 (1H, m), 6. 77 (1H, d, J=2. 5 Hz), 6. 90 (1H, d, J=2. 5 Hz), 7. 03-7. 07 (4H, m), 7. 11-7. 23 (2H, m), 7. 33-7. 38 (2H, m)

FAB-MS (m/e) : 464 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 110



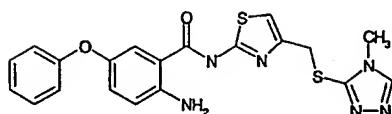
2-アミノ-5-(2-N,N-ジメチルアミノメチルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2. 30 (3H, s), 2. 56 (6H, s), 3. 97 (2H, s), 6. 63 (1H, s), 6. 79-6. 88 (2H, m), 7. 02-7. 11 (2H, m), 7. 26-7. 32 (1H, m), 7. 43

(1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 48 (1H, s)

FAB-MS (m/e) : 383 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 111

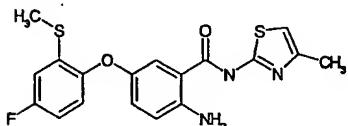


2-アミノ-5-フェノキシ-N-[4-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-2-イルスルファニルメチル)-チアゾール-2-イル]ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 45 (3H, s), 4. 39 (2H, s), 5. 50-5. 70 (2H, brs), 6. 76 (1H, d, J=8. 8 Hz), 6. 82 (1H, s), 6. 92 (2H, d, J=7. 6 Hz), 7. 06-7. 11 (2H, m), 7. 20 (1H, d, J=2. 4 Hz), 7. 31 (2H, t, J=7. 6 Hz), 8. 09 (1H, s), 9. 70-9. 90 (1H, brs)

FAB-MS (m/e) : 439 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 112

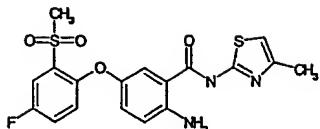


2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルファニルフェノキシ)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 18-2. 23 (3H, m), 2. 42 (3H, s), 6. 51 (1H, d, J=0. 9 Hz), 6. 68-6. 77 (3H, m), 6. 84-6. 93 (1H, m), 7. 04 (1H, dd, J=2. 2, 8. 6 Hz), 7. 10 (1H, d, J=2. 2 Hz)

FAB-MS (m/e) : 390 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 113

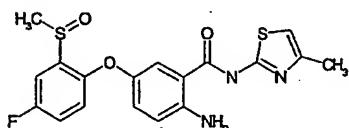


2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルホニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 18 (3H, s), 3. 27 (3H, s), 5. 69 (1H, br), 6. 50 (1H, s), 6. 75 (1H, d, J = 8. 9 Hz), 6. 81 (1H, dd, J = 4. 0, 8. 9 Hz), 7. 06 (1H, dd, J = 2. 4, 8. 9 Hz), 7. 13-7. 22 (1H, m), 7. 31 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 73 (1H, dd, J = 3. 0, 7. 3 Hz)

FAB-MS (m/e) : 422 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 114



2-アミノ-5-(4-フルオロ-2-メチルスルフィニルフェノキシ)-N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 28-2. 34 (3H, m), 2. 67 (3H, s), 6. 54 (1H, s), 6. 68-6. 80 (2H, m), 7. 01-7. 09 (2H, m), 7. 28 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 7. 63-7. 70 (1H, m)

FAB-MS (m/e) : 406 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 115

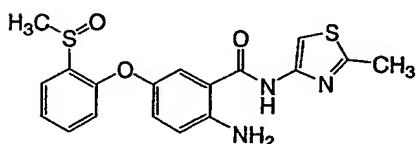


2-アミノ-5-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-N-(2-メチル-4-アゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 62 (3H, s) , 3. 33 (3H, s) , 5. 60 (2H, br s) , 6. 77 (1H, d, J=8, 8Hz) , 6. 85 (1H, d, J=8, 1Hz) , 7. 09 (1H, dd, J=8. 8, 2. 6Hz) , 7. 20 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7Hz) , 7. 31 (1H, d, J=2. 6Hz) , 7. 50 (1H, ddd, J=8. 1, 7. 7, 1. 6Hz) , 7. 53 (1H, s) , 8. 05 (1H, dd, J=7. 7, 1. 6Hz) , 8. 86 (1H, br s)

FAB-MS (m/e) : 404 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 116

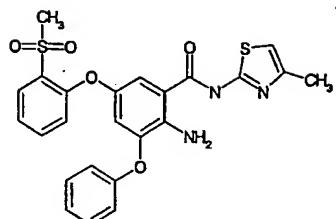


2-アミノ-5-(2-メチルスルフィニルフェノキシ)-N-(2-メチル-4-アゾール-4-イル)ベンズアミドの調製

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 64 (3H, s) , 2. 90 (3H, s) , 5. 57 (2H, br s) , 6. 71 (1H, d, J=8, 1Hz) , 6. 76 (1H, d, J=8, 8Hz) , 7. 02 (1H, dd, J=8. 8, 2. 6Hz) , 7. 24 (1H, d, J=2. 6Hz) , 7. 29 (1H, dd, J=7. 7, 7. 7Hz) , 7. 37 (1H, ddd, J=8. 1, 7. 7, 1. 7Hz) , 7. 54 (1H, s) , 7. 92 (1H, dd, J=7. 7, 1. 7Hz) , 8. 73 (1H, br s)

FAB-MS (m/e) : 388 [M+H]<sup>+</sup>

## 製造例 117



2-アミノ-3-フェノキシ-5-(2-メチルスルホニルフェノキシ)-N-  
-(4-メチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

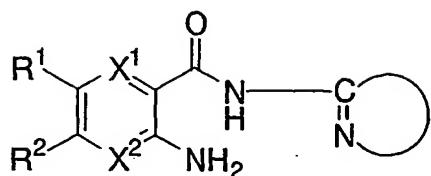
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 33 (3H, s), 3. 28 (3H, s), 6. 54 (1H, s), 6. 81 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 6. 86 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 05 (2H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 16-7. 22 (2H, m), 7. 19 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 37 (2H, t, J = 8. 2 Hz), 7. 50 (1H, dt, J = 1. 4, 7. 8 Hz), 8. 04 (1H, dd, J = 1. 4, 7. 9 Hz)  
FAB-MS (m/e) : 496 [M+H]<sup>+</sup>

## 産業上の利用可能性

式(I)で表される本発明に係る新規アミノベンズアミド誘導体又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有しており、例えば糖尿病の治療及び/又は予防、例えば糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症又は糖尿病性動脈硬化症等の糖尿病の合併症の予防等に有用である。

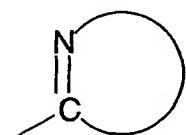
## 請求の範囲

### (1) 式 (I)



### (I)

〔式中、R<sup>1</sup>は、-S (O) p-A、-S- (O) q-B又は-O-Dを示し（ここで、p及びqは同一又は異なって、0乃至2の整数を示し、AはR<sup>10</sup>で置換されていてもよい直鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基を示し、B及びDは、それぞれ独立して、R<sup>10</sup>で置換されていてもよいR<sup>12</sup>を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子又はR<sup>10</sup>で置換されていてもよい直鎖又は分岐のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示し、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はそれぞれ独立してN又はCHを示し（ただし、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が同時にNとなることはない）、式 (II)〕



### (II)

は、アミド基に結合した炭素原子の隣に窒素原子を有する、単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はR<sup>10</sup>で置換されていてもよい）を示す（ここで、R<sup>10</sup>はR<sup>11</sup>又はR<sup>11</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>11</sup>は水素原子、アミノ基、カルバモイル基、カルバモイルアミノ基、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、スルファモイル基、トリフルオロメチ

ル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ホルミル基、直鎖のC 1-C 6アルキル基、環状のC 3-C 6炭化水素基、アラルキル基、N-アラルキルアミノ基、N, N-ジアラルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、N-アラルキルカルバモイル基、アリール基、アリールチオ基、N-アリールアミノ基、アリールオキシ基、アリールスルホニル基、アリールスルホニルオキシ基、N-アリールスルホニルアミノ基、アリールスルファモイル基、N-アリールカルバモイル基、アロイル基、アロキシ基、C 2-C 6アルカノイル基、N-C 2-C 6アルカノイルアミノ基、C 1-C 6アルキルチオ基、N-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C 1-C 6アルキルスルファモイル基、C 1-C 6アルキルスルフィニル基、C 1-C 6アルキルスルホニル基、N-C 1-C 6アルキルスルホニルアミノ基、C 1-C 6アルコキシ基、C 1-C 6アルコキカルボニル基又はC 1-C 6アルキルアミノ基を示し、R<sup>12</sup>はフェニル基、ナフチル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、キノリル基、ピリドチアゾリル基、ジヒドロインドリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基又はベンゾフラニル基を示す) ] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(2) 式(I)において、AのR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、BのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基、ピリドチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンゾトリ

アゾリル基を示し、かつBのR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、DのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はキノリル基を示し、かつDのR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、R<sup>2</sup>のR<sup>10</sup>がR<sup>111</sup>又はR<sup>111</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、式(I I)で表されるヘテロアリール基のR<sup>10</sup>がR<sup>112</sup>又はR<sup>112</sup>で置換されていてもよい炭化水素基を示し、かつ式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基であり、R<sup>111</sup>が水素原子、カルバモイルオキシ基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アロイル基、アロキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシ基又はC1-C6アルコキシカルボニル基であり、R<sup>112</sup>が水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アラルキル基、アリール基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アロイル基、アロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルコキシカルボニル基又はC3-C6シクロアルキルオキシ基である請求項1記載の化合物。

(3) 式(I)において、AのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換さ

れでいてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>2</sup>のR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>113</sup>が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ、式(I I)のヘテロアリール基のR<sup>10</sup>がR<sup>112</sup>又はR<sup>112</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、式(I I)のヘテロアリール基がチアゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリドチアゾリル基又はベンゾチアゾリル基である請求項1記載の化合物。

(4) 式(I)において、AのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、BのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、エチレンジオキシフェニル基、メチレンジオキシフェニル基又はピリドチアゾリル基であり、BのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、DのR<sup>12</sup>がR<sup>10</sup>で置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、エチレンジオキシフェニル基又はメチレンジオキシフェニル基であり、DのR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>2</sup>のR<sup>10</sup>がR<sup>113</sup>又はR<sup>113</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>113</sup>が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、直鎖のC1-C6アルキル基、環状の飽和C3-C9炭化水素基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基又はC1-C6アルキルスルホニル基であり、かつ式(I I)のR<sup>10</sup>が、R<sup>114</sup>又はR<sup>114</sup>で置換されていてもよい炭化水素基であり、R<sup>114</sup>が水素原子、カルボキシル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アリール基、アリールチオ基、直鎖のC1-C6アルキル基、C1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.:

PCT/JP03/03656

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04,  
417/06, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439,  
31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04,  
417/06, A61K31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439,  
31/506, A61P3/04, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN),  
BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/039118 A1 (ELI LILLY AND CO.), 06 July, 2000 (06.07.00), Page 354 & CA 2361149 A & EP 1140903 A1 & JP 2002-533454 A	1-10 11-14
Y	WO 01/44216 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE A.G.), 21 June, 2001 (21.06.01), Pages 22 to 73 & AU 2365201 A1 & JP 2003-516980 A & US 6353111 B1	11-14
Y	WO 00/58293 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE A.G.), 05 October, 2000 (05.10.00), Pages 42 to 252, 331 to 333 & AU 3963000 A1 & JP 2002-540195 A & US 2001/39344 A & EP 1169312 A1	11-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 May, 2003 (30.05.03)Date of mailing of the international search report  
17 June, 2003 (17.06.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03656

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/10865 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 February, 2001 (15.02.01), Page 26; tables & EP 1205478 A1 & JP 2001-114690 A	12-14
Y	JP 58-69812 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 April, 1983 (26.04.83), Page 1; tables (Family: none)	12,13

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/03656

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. C17 C07D 277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04, 417/06, A61K 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439, 31/506, A61P 3/04, 3/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 C07D 277/46, 277/56, 401/12, 417/12, 417/14, 513/04, 417/06, A61K 31/426, 31/427, 31/433, 31/437, 31/4439, 31/506, A61P 3/04, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)  
 MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/039118 A1 (ELI LILLY AND CO.) 2000.07.06 第354頁 & CA 2361149	1-10
Y	A & EP 1140903 A1 & JP 2002-533454 A	11-14
Y	WO 01/44216 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.) 2001.06.21 第22-73頁 & AU 2365201 A1 & JP 2003-516980 A & US 6353111 B1	11-14
Y	WO 00/58293 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.) 2000.10.05 第42-252頁, 第331-333頁 & AU 3963000 A1 & JP 2002-540195 A & US 2001/39344 A & EP 1169312 A1	11-14

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.05.03

国際調査報告の発送日

17.06.2003

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 優世

4 P

9837



電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 01/10865 A1(武田薬品工業株式会社)2001.02.15 第26頁及び表 & EP 1 205478 A1 & JP 2001-114690 A	12-14
Y	JP 58-69812 A(中外製薬株式会社)1983.04.26 第1頁及び表 (ファミリーなし)	12, 13